

Aus dem
Institut für Medizinische Psychologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Lehrstuhl: Medizinische Psychologie
Direktorin: Prof. Martha Merrow, Ph.D.

**Effekte einer klassischen Konditionierung mit Koffein auf
den Blutdruck und andere autonome Parameter**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Stephan Ludwig Schmidbauer

aus Landshut

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. habil. Karin Meißner
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. phil. Jochen Gerstenmaier Priv. Doz. Dr. med. Moritz Gröger

Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
--------	--------------------------------------

Tag der mündlichen Prüfung:	25.01.2018
-----------------------------	------------

GLIEDERUNG I

1. EINLEITUNG	1
1.1 Allgemeine Einführung	1
1.2 Placebos und ihre Effekte	2
1.2.1 Die Begriffe „Placebo“ und „Placeboeffekt“	2
1.2.2 Historischer Rückblick	3
1.2.3 Gegenwärtiger Stand der Placeboforschung	4
1.2.4 Nachgewiesene Wirkungen von Placebointerventionen	5
1.2.4.1 Schmerzen	5
1.2.4.2 Veränderungen autonomer Parameter unter Placebogabe	6
1.3 Psychophysiologische Erklärungsansätze für den Placeboeffekt	7
1.3.1 Erwartung	7
1.3.2 Klassische Konditionierung	9
1.3.3 Die Arzt-Patienten-Beziehung	12
1.4 Einflüsse auf Placeboeffekte	12
1.5 Physiologische Grundlagen	13
1.5.1 Physiologie des Blutdrucks	13
1.5.2 Physiologie der Herzfrequenz	15
1.5.3 Physiologie der Magenaktivität	16
1.5.4 Physiologie der elektrodermalen Aktivität	17
1.5.5 Physiologie der Herzfrequenzvariabilität	18
1.5.6 Physiologie von Stress	19
1.6 Koffein	20
1.6.1 Pharmakologische Wirkungen und Nebenwirkungen	20
1.6.2 Pharmakokinetik von Koffein	22
1.7 Relevante Vorstudien zum Thema klassische Konditionierung mit Koffein	22
1.7.1 Placeboeffekte im Zusammenhang mit Koffeinverabreichung	22
1.7.2 Konditionierung von Arzneimittelwirkungen	23
1.7.3 Konditionierte Placeboeffekte auf den Blutdruck	25

GLIEDERUNG II

2. ANSATZ UND ZIELSETZUNG	26
3. METHODEN	27
3.1 Studiendesign	27
3.2 Studienablauf	27
3.3 Studienprobanden	28
3.3.1 Einschlusskriterien	28
3.3.2 Ausschlusskriterien	29
3.4. Studienpräparate	29
3.5 Grüne Erdbeermilch als neutraler Reiz	30
3.6 Randomisierung und Verblindung	30
3.7 Physiologische Messung	30
3.7.1 Blutdruck und Pulsmessung	31
3.7.2 Elektrokardiogramm	31
3.7.3 Hautleitfähigkeit	31
3.7.4 Elektrogastrogramm	32
3.7.5 Atmung	32
3.8 Stresstests während der Versuchsaufzeichnung	33
3.8.1 Kognitiver Stresstest	33
3.8.2 Physischer Stresstest	33
3.9 Befragung der Probanden	33
3.9.1 Fragebogen zur Ausgangslage	34
3.9.2 Subjektive Einschätzungen während des Versuchs	34
3.10 Versuchsablauf	34
3.11 Statistische Auswertung	37

GLIEDERUNG III

4. ERGEBNISSE	38
4.1 Eingeschlossene Probanden	38
4.2 Ergebnisse der einzelnen Zielparameter	38
4.2.1 Einschätzung von Neuartigkeit, Geschmack und Geruch der grünen Erdbeermilch sowie der Erwartung	38
4.2.2 Subjektive Erwartung eines blutdrucksteigernden Effekts	42
4.2.3 Subjektive Einschätzung des Kapselinhalts	43
4.2.4 Subjektiv empfundener Stress	43
4.2.5 Systolischer Blutdruck	49
4.2.6 Diastolischer Blutdruck	58
4.2.7 Herzfrequenz	65
4.2.8 Herzfrequenzvariabilität (RMSSD)	72
4.2.9 Hautleitfähigkeit (GSR)	79
4.2.10 Normo to Tachy Ratio im Elektrograstrogramm (EGG)	85
5. DISKUSSION	87
5.1. Zusammenfassung der Hauptergebnisse: Wirkung von Koffein und klassischer Konditionierung auf die Zielparameter	87
5.2 Methodik und Methodenkritik der Studie	88
5.3 Diskussion der Ergebnisse vor dem Hintergrund der bestehenden Literatur	91
5.4 Ausblick	101
6. ZUSAMMENFASSUNG	103
7. LITERATURVERZEICHNIS	105
8. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	114
9. TABELLENVERZEICHNIS	116
10. DANKSAGUNG	117
11. ANHANG	118

1. EINLEITUNG

1.1 ALLGEMEINE EINFÜHRUNG

Der Placeboeffekt lässt die Grenzen zwischen Physiologie und Psychologie des Menschen verschwimmen. Durch Fortschritte in der Bildgebung wurde das wissenschaftliche Interesse am Placeboeffekt zu Beginn des neuen Jahrtausends neu entfacht. Heute zählt er wohl zu den faszinierendsten Phänomenen in der Medizin.

Als einer der Pioniere der Placeboforschung gilt der US-amerikanische Anästhesist Henry Knowles Beecher. Während seines Einsatzes als Arzt der US-Streitkräfte im Zweiten Weltkrieg in Nordafrika und Italien machte er folgende Erfahrung: Es fehlten ihm ausreichende Mengen Morphinum zur Versorgung der vielen schwer verletzten Soldaten. Nicht bereit dieses Leid weiter tatenlos mit anzusehen, verabreichte er ihnen auf Anraten einer Krankenschwester eine Salzlösung. Während er dies tat, erzählte er den Soldaten, es handle sich dabei um ein starkes Schmerzmittel. In der Tat schien diese Art der Therapie zu wirken. Geprägt durch diese Erfahrung machte er nach dem Ende des Krieges die Forschung auf dem Gebiet der Placeboeffekte zu seinem Hauptaufgabengebiet (Bensing et Verheul, 2010).

Neuere Studien aus den USA, der Schweiz sowie aus Deutschland zeigen, dass Placebointerventionen heute nicht nur in der klinischen Forschung Anwendung finden, sondern, dass sie durchaus auch in der Therapie eingesetzt werden (Tilburt et al., 2008; Fässler et al., 2009 sowie 2010; Meissner et Höfner, 2012). So verdeutlichte eine Umfrage unter Ärzten und Pflegekräften der Medizinischen Hochschule Hannover, dass viele Ärzte, egal welcher Fachdisziplin, zumindest gelegentlich Placebos in der Therapie von Patienten einsetzen (Bernateck et al., 2008). Hauptgrund für die therapeutische Verordnung von Placebos waren Schmerzen, Schlaflosigkeit, Depression sowie Verdauungsstörungen.

Die Wirksamkeit von Placebotherapien konnte seitdem in vielen klinischen Studien nachgewiesen werden. Beispiele hierfür sind die Behandlung von Schmerzen, von Depression oder auch von Morbus Parkinson. Ziel dieser Arbeit ist nun die Untersuchung von Placeboeffekten auf autonome Parameter, insbesondere auf den Blutdruck. Mittels eines behavioralen Konditionierungsparadigmas mit Koffein wurde getestet, ob Placeboeffekte auf den Blutdruck konditioniert werden können. Falls ja, könnten sich daraus

neue Forschungs- und Therapieansätze für Patienten mit Dysregulationen des Blutdrucks ergeben.

1.2 PLACEBOS UND IHRE EFFEKTE

Als Schlüsselbegriffe dieser Arbeit werden zunächst die Ausdrücke „Placebo“ und „Placeboeffekt“ in ihrem historischen Ursprung näher beleuchtet und einer Definition zugeführt. Es folgt ein Überblick über die bisher belegten Placeboeffekte auf verschiedene Organsysteme und deren Mechanismen.

1.2.1 Die Begriffe „Placebo“ und „Placeboeffekt“

Shapiro definierte die Begriffe „Placebo“ und „Placeboeffekt“ folgendermaßen: „Ein Placebo ist jede Therapie (oder ein Teil davon), die absichtlich oder wissentlich wegen ihres unspezifischen, psychologischen, therapeutischen Effekts oder in der Annahme eines spezifischen therapeutischen Effekts für den Patienten, für ein Symptom oder für eine Krankheit genutzt wird, aber für die Behandlungsindikation keine spezifische Wirkung hat. [...] Der Placeboeffekt ist der nichtspezifische, psychologische oder psychophysiologische therapeutische Effekt, den ein Placebo hervorruft.“ (Shapiro, 1997).

Somit handelt es sich bei Placebos meist um Präparate, die in einer für Medikamente üblichen Darreichungsform verabreicht werden, jedoch keinerlei arzneilich wirksame Inhaltsstoffe enthalten. Drei verschiedene Typen gilt es hierbei zu unterscheiden:

- Echte bzw. reine Placebos:

Unter echten Placebos versteht man reine Scheinmedikamente. Diese enthalten nur Zucker, Stärke oder auch physiologische Kochsalzlösung. Durch weitere Zusatzstoffe werden bisweilen sowohl der Geschmack als auch die Farbe verändert (Wolf, 1959). Auch besondere „Placebo-Akupunkturnadeln“, welche anstatt in die Haut einzudringen, in den Griff der Nadel zurückkehren und über diesen an der Haut haften bleiben, werden hierzu gerechnet (Streitberger, 1998).

- Aktive Placebos:

Aktive Placebos dienen der klinischen Prüfung von neuen Medikamenten. Im Gegensatz zu den echten Placebos ahmen diese jedoch nicht das Medikament, sondern dessen Nebenwirkungen nach (Buncher, 2005).

- Unreine oder auch Pseudo-Placebos:

Unreine Placebos werden neben der Forschung vor allem in der alltäglichen Praxis eingesetzt (Peters, 2001). In der Regel sind dies pharmakodynamisch wirksame Stoffe, welche jedoch im Hinblick auf die Erkrankung keine spezifische Wirksamkeit aufweisen, da sie entweder in zu geringer Dosis verabreicht werden oder für die zu behandelnde Erkrankung keine Indikation besteht (Pisani, 1980; Jones, 1980; Berthold, 2002).

Im erweiterten Sinn wird heutzutage jede Scheinbehandlung, wie auch vorgetäuschte Operationen oder vorgetäuschte Akupunktur, als Placebointervention bezeichnet (Diamond et al., 1960; Bretlau et al., 1984; Moseley et al., 2002; Sajjadie et Paparella, 2008).

1.2.2 Historischer Rückblick

Bereits in der Renaissance machten sich die Menschen den Placeboeffekt, wie er in der heutigen Placeboforschung verstanden wird, zunutze. Im 16. Jahrhundert beschrieb der französische Schriftsteller Michel de Montaigne die Wirkung von Scheinklistieren (de Montaigne, 1964). Im Laufe der Zeit unterlag der Sinngehalt des Wortes Placebo einem starken Wandel. Placebo bedeutet übersetzt „ich werde gefallen“ und stammt ursprünglich vom lateinischen Wort „placeo“ (ins Deutsche übersetzt: gefallen, gefällig sein) ab (Stowasser et al., 2016). So verstand man unter einem Placebo zunächst einen Schmarotzer und Schmeichler (Chaucer, 1912). Erst 1772 fand der Begriff in seiner heutigen Bedeutung Eingang in den medizinischen Sprachgebrauch. Dies geschah durch die Beschreibungen in den „Clinical Lectures“ des schottischen Arztes und Pharmakologen William Cullen (Cullen, 1772).

Mehr als ein Jahrhundert später führte Paul Martini, der Erfinder der medizinischen Methodenlehre, die ersten placebokontrollierten Studien in der Arzneimittelforschung durch (Martini, 1932). Die erste wissenschaftliche Dokumentation und Quantifizierung des Placeboeffekts erfolgte 1955 durch Henry Knowles Beechers Werk „The Powerful Placebo“ (1955). Auch heute noch gilt diese Arbeit als eine der bedeutendsten auf dem Gebiet der Placeboforschung. Sie führte auch dazu, dass placebokontrollierte Doppelblindstudien seit den 50er Jahren des letzten Jahrhunderts zum Standard in der Pharmaforschung gehören.

Aktuelle Studien stellen inzwischen die Bedeutung des Placeboeffekts für Heilungsprozesse unter Beweis. Der Placeboeffekt stellt dabei ein messbares Korrelat einer neurobiologischen Reaktion des Organismus dar (Meissner, Kohls et al., 2011).

1.2.3 Gegenwärtiger Stand der Placeboforschung

Die Placeboforschung unterlag in den letzten Jahrzehnten einer dynamischen Entwicklung mit erheblichen Fortschritten. So steht dieses Forschungsgebiet mittlerweile im Zentrum des wissenschaftlichen Interesses und wird weiter vorangetrieben. Der Placeboeffekt ist ein echtes neurobiologisches Phänomen und nimmt Einfluss auf Heilungsprozesse und das Wohlbefinden (Meissner, Kohls et Colloca, 2011). Die meisten Placebostudien wurden auf dem Gebiet der Schmerztherapie durchgeführt. Die Mechanismen der Placeboanalgesie werden immer besser verstanden (Meissner et al., 2011). Die Mechanismen von Placeboeffekten wurden auch bei anderen Erkrankungen, wie Morbus Parkinson und Angststörungen, untersucht (Colloca et Benedetti, 2004). Darüber hinaus gibt es zunehmend Hinweise, dass Placebointerventionen auch Auswirkungen auf Organfunktionen haben, die durch das vegetative Nervensystem gesteuert werden. Beispiele hierfür sind die Magenmotilität oder der Blutdruck (Meissner, 2014).

Die anerkanntesten Theorien zur Erklärung der psychologischen Vermittlung von Placeboeffekten sind die der Erwartung und der klassischen Konditionierung. Die Erwartung einer positiven Wirkung einer Behandlung wird in der Regel durch verbale Suggestionen induziert, welche die erwartete Wirkung des Medikaments oder der Behandlung beschreiben. Bemerkenswert ist, dass Placeboeffekte den Inhalt der Suggestion widerspiegeln können und daher sehr spezifische Reaktionen darstellen. So reichen Placeboeffekte von Veränderungen im Schmerzempfinden bis hin zu einer Verbesserung der motorischen Funktion bei Patienten mit Morbus Parkinson (Colloca, Lopiano, Lanotte et Benedetti, 2004). Klassisch konditionierte Placeboreaktionen wurden bisher vor allem für die Immunfunktionen bei Tieren und Menschen beschrieben (Schedlowski et Pacheco-Lopez, 2010). Auch erste klinische Studien zum Thema Konditionierung bei allergischen Erkrankungen und Psoriasis wurden bereits unternommen (Goebel et al., 2008; Ader et al., 2010).

1.2.4 Nachgewiesene Wirkungen von Placebointerventionen

Nachgewiesen werden konnte eine Wirkung von Placebos unter anderem auf Schmerzen sowie auf autonome Parameter. Beispielhaft sollen nun eben diese Gebiete näher beleuchtet werden.

1.2.4.1 Schmerzen

Seit vielen Jahren gehören Opiate und ihre Derivate zu den am häufigsten eingesetzten und potentesten Schmerzmitteln der Welt. Sie wirken über die Bindung an sogenannte Opioidrezeptoren. Hierbei sind verschiedene Typen zu differenzieren: μ_1 und μ_2 befinden sich im Gehirn, μ_2 zusätzlich auch spinal und supraspinal, κ (Kappa) im Gehirn sowie ebenfalls spinal. Durch Bindung der Opioide an diese Rezeptoren kommt es zu einer verminderten Schmerzwahrnehmung im Gehirn und zum Teil auch zu einer reduzierten Schmerzweiterleitung. Diese Wirkung beruht auf der strukturellen Ähnlichkeit der Opioide zu körpereigenen Opioidpeptiden, den sogenannten Endorphinen (auch endogenes Morphin genannt) (Mutschler et al., 2012).

In einer Arbeit von Levine et al. (1978) konnten erstmals Hinweise dafür gefunden werden, dass Endorphine an der Schmerzlinderung durch Placebos beteiligt sind. Dieser Erklärungsmechanismus der Placeboanalgesie wurde nachfolgend in einer Studie von Benedetti et al. (1999) bestätigt: Den Probanden wurde eine schmerzauslösende Capsaicinsalbe auf die Haut aufgetragen. Im Anschluss daran wurde den Probanden eine Placebocreme auf dieselbe Stelle appliziert und ihnen suggeriert, diese behebe den Schmerz. Dies führte zu einer Analgesie. Die Placeboanalgesie wiederum wurde durch die Gabe des Opioidantagonisten Naloxon aufgehoben, welches Endorphine von Opioidrezeptoren verdrängt.

Petrovic et al. stellten sich 2002 die Frage, ob Placebos ihre Effekte auf die endogenen Opioidrezeptoren über dieselben höheren kognitiven Zentren bewirken würden wie exogen zugeführte Opioide. Der rostrale anteriore cinguläre Kortex und der Hirnstamm sind nachweislich maßgeblich für die Opioid vermittelte Analgesie. Mit Hilfe der Positronen-Emissions-Tomographie untersuchten sie, ob eben diese Bereiche auch bei der Placeboanalgesie eine zentrale Rolle übernehmen. Dabei konnte gezeigt werden, dass sowohl Opioide als auch Placebos zu einer gesteigerten Aktivität im Hirnstamm und im rostralen anterioren cingulären Kortex führten. Dies lässt darauf schließen, dass Placebos und Opioide über ähnliche Mechanismen wirken.

Bei einer Untersuchung im Jahr 2009 durch Eippert et al. konnte nachgewiesen werden, dass die Gabe eines Scheinanalgetikums bereits die Aktivität von Nozizeptoren im Rückenmark hemmte. Es gelang so der Nachweis, dass sich der Einfluss von psychischen Faktoren nicht in der Veränderung der subjektiven Schmerzempfindung erschöpft. Bereits auf der ersten Stufe der Schmerzverarbeitung des Zentralnervensystems sind Effekte messbar.

1.2.4.2 Veränderungen autonomer Parameter unter Placebogabe

Die folgenden Beispiele zeigen, dass Placeboeffekte nicht auf das Zentralnervensystem begrenzt sind, sondern auch an inneren Organen auftreten können. So wurde bei einer Studie zur Auswirkung von Suggestionen während einer Koronarangiographie bei Patienten mit Brustschmerzen gezeigt, dass die Intensität der Schmerzen durch die Suggestion abnahm, während es gleichzeitig zu einer vasokonstriktiven Reaktion der Koronargefäße kam (Ronel et al., 2011). Bereits 2007 untersuchten Kemeny et al. die Wirkung von Placebointerventionen bei der Behandlung von Asthma. Dabei zeigte sich, dass ein Placebo-Bronchodilatator die bei Asthma vorherrschende bronchiale Hyperreagibilität senken konnte und sich die forcierte expiratorische Vitalkapazität (Einsekundenkapazität; FEV₁) im Vergleich zu den Ausgangsmessungen um bis zu 20% verbessert hatte.

Placeboeffekte auf den Blutdruck wurden unter anderem von Meissner und Ziep (2011) untersucht. Sie verabreichten gesunden Versuchsteilnehmern doppelblind entweder ein homöopathisches Präparat „zur Blutdrucksenkung“ oder ein Placebopräparat. Während den 30 Minuten vor sowie den 30 Minuten nach Einnahme der Tablette wurden der Blutdruck, die Herzfrequenz, die Hautleitfähigkeit, die Magenaktivität sowie die Atmung aufgezeichnet. Zusätzlich wurden die Versuchspersonen nach ihrem aktuellen Befinden befragt. Bei der Auswertung der Daten zeigte sich ein Abfall des systolischen Blutdrucks in der Placebogruppe im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe. Alle anderen gemessenen Parameter ergaben keine Unterschiede in den verschiedenen Gruppen. Da der Abfall des systolischen Blutdrucks weder einer Stressreduktion noch einer Angstreduktion zugeschrieben werden konnte, legten die Ergebnisse nahe, dass die Placebogabe mit der zugehörigen Suggestion spezifisch den systolischen Blutdruck beeinflusst hatte.

Auch die Arbeit von Zimmermann-Viehoff et al. (2013) beschäftigte sich mit Placeboeffekten auf den Blutdruck mittels Suggestion. Die Placeboanwendung induzierte dabei in beiden Placebogruppen eine höhere Erwartung eines Effekts und eine subjektiv stärker wahrgenommene Arzneimittelwirkung als in der Kontrollgruppe. Es konnte allerdings kein objektiver Anhaltspunkt dafür gefunden werden, dass die verbalen Suggestionen während der Placebointerventionen den Blutdruck der Probanden senken oder steigern konnten.

Weiter untersuchte Meissner (2009) mittels verbaler Suggestionen Placeboeffekte auf die Magenaktivität sowie deren autonome Spezifität. Die Probanden dieser Studie bekamen dreimal eine Placebopille verabreicht. Dabei wurde ihnen suggeriert, dass es sich hierbei entweder um ein die Magenaktivität anregendes oder ein die Magenaktivität dämpfendes Medikament handelte. Die dritte Option bestand darin, dass die Pille keinerlei Einfluss auf die Magenaktivität nehmen würde. Vor und nach Einnahme der Pille wurden die Magenaktivität, die Herzfrequenz sowie die Hautleitfähigkeit für 30 Minuten aufgezeichnet. Die Auswertung der Daten ergab gruppenspezifische Änderungen der Magenfrequenz im Vergleich zur Kontrollgruppe, während die Änderungen der weiteren erfassten autonomen Parameter keine Gruppenunterschiede zeigten. Somit ist davon auszugehen, dass die Magenaktivität gezielt durch die Suggestion beeinflusst werden konnte.

1.3 PSYCHOPHYSIOLOGISCHE ERKLÄRUNGSANSÄTZE FÜR DEN PLACEBOEFFEKT

Die vorherrschenden Erklärungsansätze für die psychologische Vermittlung von Placeboeffekten sind Erwartung und klassische Konditionierung. Indes gibt es auch Hinweise dafür, dass durch die Reduktion von negativen Emotionen wie Stress oder auch Angst, Placeboeffekte ausgelöst werden können.

1.3.1 Erwartung

Es kann mittlerweile als unbestrittene Tatsache angesehen werden, dass eine positive Erwartungshaltung gegenüber einer Behandlung über deren Erfolg mitentscheidet. Diese Erwartungshaltung hängt von mehreren Faktoren, wie der Einstellung des Behandlers gegenüber bestimmten Behandlungsmethoden, der Meinung des Patienten über die Wirksamkeit einer Therapie sowie der Überzeugung des Patienten, dass seine Erkrankung geheilt werden kann, ab (Kirsch, 1985 sowie 1999; Beeman, 1993). Weitere

Faktoren, welche die Erwartungshaltung beeinflussen können, sind Verhaltensmerkmale des Arztes, dessen Ruf und sein beruflicher Status sowie seine Empathie gegenüber dem Patienten (Di Blasi et al., 2001).

Auch die Art der Therapie sowie die Größe und Farbe der Medikamente und deren Preis können sich auf die Erwartungshaltung auswirken (Waber et al., 2008; Roth et Schapira, 1970; Buckalew et al., 1982). So induzieren invasive Maßnahmen, wie Injektionen oder gar operative Eingriffe (Moseley et al., 2002), einen größeren Placeboeffekt als die bloße Verabreichung von oralen Medikamenten (Silberstein, 2006; Diener, 2006). Bei der systematischen Untersuchung klinischer Studien zeigte sich, dass die aufwändigste und spezifischste Behandlungsprozedur auch diejenige mit der größten Placebowirkung war. So waren Scheinakupunktur und Scheinoperationen mit besseren Ergebnissen bei der Prophylaxe von Migräne verknüpft als die bloße orale Einnahme eines Placebos. Somit hängt die Gesamtwirkung einer Therapie immer auch von der Art und Komplexität einer Behandlungsmaßnahme ab (Meissner et al., 2013).

Luparello et al. konnten bereits 1970 zeigen, dass Arzneimittel wirksamer waren, wenn Patienten darüber aufgeklärt wurden, was für ein Präparat sie bekommen würden und was es bewirken solle. In der gleichen Studie konnte belegt werden, dass die Suggestion einen maßgeblichen Einfluss auf die Erwartungshaltung des Probanden hat. Diese wiederum konnte die Wirksamkeit einer Placebothherapie verstärken oder auch abschwächen (Luparello et al., 1970).

Thomas et al. (1987) legten dar, dass die positive Vermittlung einer Therapie einer negativen Information mit unklarer Diagnose weit überlegen ist. Auf Aussagen wie „Ihnen wird es bald besser gehen“ oder „Diese Tabletten werden Ihnen helfen, so dass Sie bald wieder gesund sind“ konnte eine um 64 % gesteigerte Besserung erzielt werden. Bei negativer Vermittlung des Therapieerfolgs mit einer Aussage wie „Es tut mir leid, aber ich weiß nicht, was Ihnen fehlt, aber vielleicht können Ihnen diese Tabletten helfen“ hingegen, konnte lediglich eine bis zu 42 %ige Besserung erreicht werden.

Eine Metaanalyse von 25 Studien über den Einfluss der Arzt-Patienten-Beziehung auf den Behandlungserfolg ergab, dass durch einen positiven und offenen Umgang des Arztes mit dem Patienten in Bezug auf die Erkrankung und die angestrebte Therapie der Therapieerfolg deutlich verbessert werden konnte (Di Blasi et al., 2001).

Behandlungserwartungen können auch die Wirkung von Medikamenten maßgeblich beeinflussen. Dies wurde z.B. von Bingel et al. (2011) untersucht. Gesunden Versuchspersonen wurden wiederholt Schmerzen durch Hitzereize appliziert. Zugleich erhielten sie den μ -Opioid-Agonisten Remifentanyl über eine Infusion. Die Hirnaktivität der Versuchspersonen wurde dabei mittels fMRT (funktionelle Magnetresonanztomographie) unter folgenden, verschiedenen Bedingungen gemessen: Ohne Erwartung einer Analgesie, mit positiver Erwartung einer analgetischen Wirkung sowie mit einer negativen Erwartung gegenüber der Analgesie, also in Erwartung einer Verschlimmerung der Schmerzen durch die Behandlung. Eine positive Behandlungserwartung verdoppelte hierbei die analgetische Wirkung von Remifentanyl. Im Gegensatz dazu schaffte es die negative Erwartungshaltung, die Wirkung von Remifentanyl zu blockieren. Diese subjektiven Effekte konnten durch die Darstellung der neuronalen Aktivität in den an der Analgesie beteiligten Hirnregionen untermauert werden. Daraus lässt sich folgern, dass die individuelle Erwartung an ein Medikament, vermittelt durch verbale Suggestionen, seine therapeutische Wirksamkeit messbar beeinflusst.

Ähnlich wie eine negative Erwartung von Hyperalgesie Schmerzen verschlimmern kann, kann alleine die Erwartung von Arzneimittelnebenwirkungen schon zu ihrem Auftreten führen. In einer Studie zum Betablocker Metoprolol wurden Probanden in drei unterschiedliche Versuchsarme eingeteilt. Die Probanden in Gruppe 1 wurden ausführlich über die unerwünschten Nebenwirkungen des Medikaments, einschließlich einer erektilen Dysfunktion, aufgeklärt. Die Probanden der zweiten Gruppe wurden lediglich darüber informiert, dass sie das Medikament Metoprolol einnehmen würden. Die Probanden der dritten Studiengruppe erhielten keine Informationen über das Medikament und dessen Nebenwirkungen. Bei der Auswertung der Studie zeigte sich, dass erektile Dysfunktion als unerwünschte Nebenwirkung von Metoprolol von 32% der Probanden in Gruppe 1, aber nur von 13% der Probanden in Gruppe 2 und lediglich von 8% der Probanden in Gruppe 3 angegeben wurde (Cocco, 2009). Allein die Erwartung von negativen Effekten einer Therapie konnte somit das Auftreten von Nebenwirkungen begünstigen.

1.3.2 Klassische Konditionierung

Das Modell der klassischen Konditionierung basiert auf den Forschungsergebnissen des russischen Arztes und Physiologen Iwan Petrowitsch Pawlow. Dabei wird durch die wiederholte Verabreichung eines bisher unbekannten neutralen Reizes (neutral stimu-

lus = NS) gemeinsam mit einem unkonditionierten Reiz (unconditioned stimulus = US), der eine unkonditionierte Reaktion (unconditioned response = UR) hervorruft, der ehemals neutrale Reiz durch assoziatives Lernen zu einem konditionierten Reiz (conditioned stimulus = CS). Dieser kann dann in der Folge eine konditionierte Reaktion (conditioned response = CR) auch ohne den unkonditionierten Reiz hervorrufen. Dabei ist die CR der ursprünglichen UR sehr ähnlich (Pawlow, 2013).

Als Veranschaulichung hierfür soll das Versuchsmodell des Pawlowschen Hundes dienen, welches in Abbildung 1 dargestellt wird. Auf die Darbietung von Futter, einem unkonditionierten Reiz, folgt Speichelfluss (unkonditionierte Reaktion), auf das Ertönen eines Glockentons (neutraler Reiz) folgt kein Speichelfluss. Nun erklingt der Glockenton wiederholt in einem engen zeitlichen Zusammenhang mit dem angebotenen Futter. Nach einigen Wiederholungen reicht allein der Ton der Glocke (konditionierter Reiz) aus, um bei den Hunden vermehrten Speichelfluss (konditionierte Reaktion) zu provozieren.

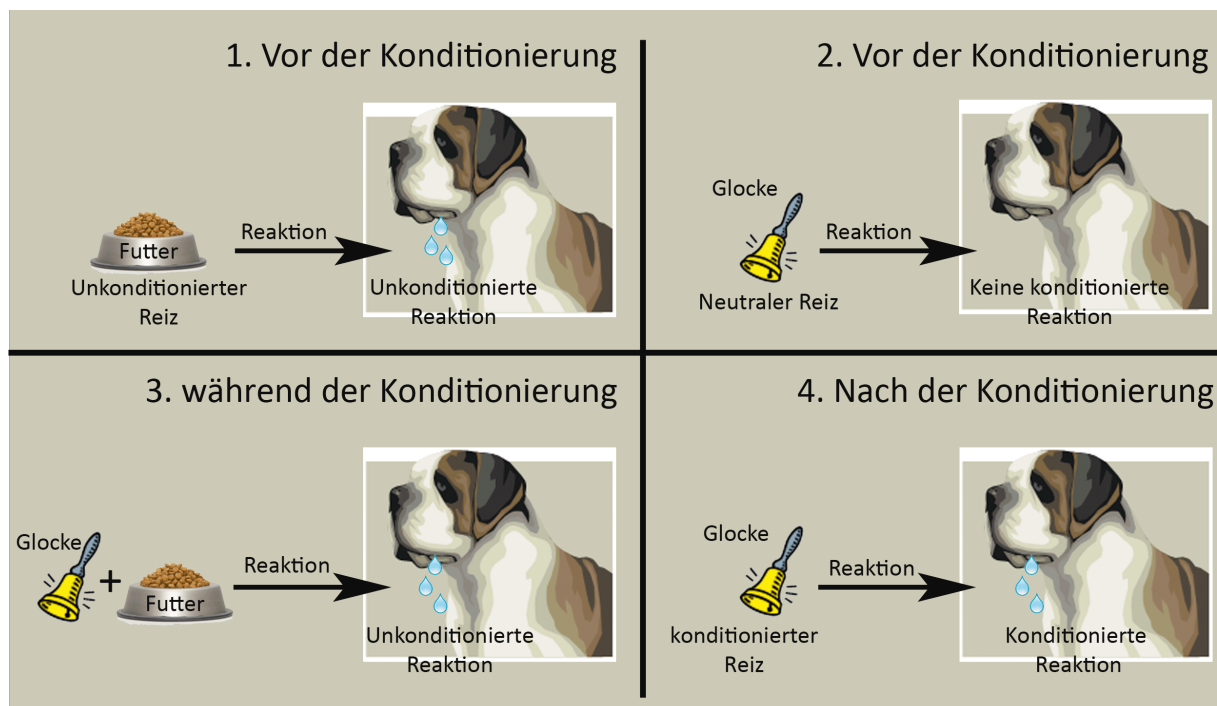


Abbildung 1: Versuchsmodell des Pawlowschen Hundes

(<http://blog.horsefriendship.de/2010/02/05/klassische-konditionierung/>)

Nach einer Studie von Ader und Cohen aus dem Jahre 1975 kann auch die Wirkung von Arzneimitteln bei Tieren konditioniert werden. Dazu versetzten sie eine Saccharinlösung in der Versuchsgruppe sowie Wasser in der Kontrollgruppe mit dem Immunsuppressivum Cyclophosphamid und gaben diese Lösung Ratten wiederholt zu Trinken.

Später bekamen die Versuchstiere nur noch Wasser oder Saccharinlösung angeboten. Im Anschluss wurden den Ratten Schafserythrozyten gespritzt und in regelmäßigen Zeitabständen die Antikörpertiter gegen diese dem Immunsystem der Ratten fremden Erythrozyten bestimmt. Ratten, welche das Immunsuppressivum im Wasser erhalten hatten, wiesen dabei hohe Titer auf. Ebenfalls hohe Antikörpertiter zeigten sich bei jenen Ratten, welche nicht konditioniert worden waren, oder welche zwar konditioniert worden waren, jedoch nicht die Saccharinlösung zu sich nahmen. Bei Tieren, die konditioniert worden waren und zugleich die mit Cyclophosphamid versetzte Saccharinlösung zu Trinken bekommen hatten, konnten nach Verabreichung des neutralen Reizes keine erhöhten Antikörpertiter gegen die injizierten Erythrozyten der Schafe gemessen werden. Die Saccharinlösung als neutraler Reiz führte im Verlauf des Experiments also auch ohne Cyclophosphamid zu einer Immunsuppression als konditionierte Reaktion. Es gelang somit, zu belegen, dass mittels klassischer Konditionierung immunologische Veränderungen erzielt werden können.

Pavel Grochowicz et al. (1991) entwickelten einen sehr ähnlichen Versuchsaufbau. Auch ihnen gelang es, die Konditionierung des Immunsystems bei Ratten nachzuweisen. Dabei wurde herztransplantierten Ratten der Versuchsgruppe eine Saccharinlösung in Kombination mit dem Immunsuppressivum Cyclosporin A zu Trinken gegeben. Die Ratten in der Kontrollgruppe erhielten das Medikament in Kombination mit Wasser. Am dritten postoperativen Tag wurde das Cyclosporin A abgesetzt, die Ratten der Versuchsgruppe erhielten jedoch weiterhin Saccharinlösung. Die Ratten der Kontrollgruppe hingegen tranken nach wie vor nur Wasser. Die immunsuppressive Wirkung hielt bei den konditionierten Ratten länger an als bei den Ratten der Kontrollgruppe.

Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass nicht nur die Wirkung einer besonderen, zwischenmenschlichen Interaktion einen Placeboeffekt auslösen kann, sondern dass auch Lernvorgänge, zum Beispiel durch klassische Konditionierung, eine bedeutende Rolle für die Entstehung eines Placeboeffekts spielen.

Die klassische Konditionierung ist eine meist unbewusst erlernte Reaktion auf einen Reiz. Diese Reaktion beeinflusst die Wirkung von Placebos oftmals entscheidend. So konnten Amanzio und Benedetti (1999) zeigen, dass eine Schmerzreduktion durch Placebos sowohl durch klassische Konditionierung als auch durch die Erwartungshaltung des Probanden ausgelöst werden konnte. Konditionierte Placeboeffekte ließen sich

seither in verschiedenen körperlichen Systemen nachweisen. So zum Beispiel im somatosensorischen System (Benedetti, 2008), im motorischen System (de la Fuente-Fernandez et al., 2001; Benedetti, 2004; Pollo et Benedetti 2008), im Hormonsystem (Benedetti, 2003), im Immunsystem (Goedel und Schedlowski, 2002, 2005) sowie bei der Verarbeitung von Emotionen (Petrovic, 2005).

1.3.3 Die Arzt-Patienten-Beziehung

Mittlerweile gibt es mehrere Hinweise dafür, dass auch die Beziehung zwischen Arzt und Patient ein wichtiger Bestandteil von Placeboeffekten ist. So spielen Empathie, Vertrauen und das sogenannte soziale Lernen eine bedeutende Rolle für die Entstehung und Wirkung von Placeboeffekten (Kaptchuk et al., 2008). Ferner konnten Placeboeffekte durch die Gabe von Oxytocin verstärkt werden (Kessner et al., 2013). Dabei kann Oxytocin Vertrauen und Empathie verstärken, sowie Stress und Angst verringern (Detillion et al., 2004).

Auch gibt es Indizien dafür, dass Placeboeffekte wiederum durch die Reduktion negativer Emotionen, wie Angst und Stress, ausgelöst werden können. So konnte eine Verstärkung von Schmerzen durch negative verbale Suggestionen erzeugt werden (Benedetti et al., 2006).

1.4 EINFLÜSSE AUF PLACEBOEFFEKTE

Dieses Kapitel stellt die verschiedenen Einflussfaktoren für die Besserungen in den Placeboarmen von klinischen Studien dar, die häufig fälschlicherweise als Placeboeffekte interpretiert werden, aber deutlich von diesen abzugrenzen sind. Als wichtigste Beispiele hierfür sollen die Regression zur Mitte sowie der Hawthorne Effekt angeführt werden.

Das Phänomen der Regression zur Mitte ist für den Fall von Bedeutung, dass Messwerte eine Variabilität aufweisen, anstatt sich auf einen konstanten Wert zu belaufen. So zum Beispiel aufgrund von ungenauen Messungen, intraindividuellen Ungleichheiten oder situationsabhängiger Adaption (Bland, 1994; Barnett, 2005). Der Statistiker Davis der University of North Carolina lieferte in einer Studie den Beweis dafür, dass Besserungen aufgrund dieses Phänomens häufig fälschlicherweise als Placeboeffekt interpretiert werden (Davis, 1976).

Ein anderes Beispiel für Einflussfaktoren, die einen Placeboeffekt vortäuschen können, ist der Hawthorne Effekt. Dieser beschreibt das psychologische Phänomen, dass Versuchspersonen aufgrund des Bewusstseins, an einer Studie teilzunehmen und beobachtet zu werden, beginnen, Gewohnheiten zu ändern. Häufig kann dies allein schon zu einer Veränderung des Verhaltens führen und somit Einfluss auf die erhobenen Messparameter nehmen (Oeltjenbruns et Schäfer, 2008).

Deswegen ist es am besten, Placeboeffekte in klinischen und experimentellen Studien durch einen Vergleich mit unbehandelten Kontrollgruppen zu quantifizieren, um diese von Störeffekten, wie Regression zur Mitte und dem Hawthorne-Effekt, abgrenzen zu können (Hrobjartsson et Gotzsche, 2001).

1.5 PHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN

Im folgenden Kapitel sollen die physiologischen Grundlagen der für diese Arbeit relevanten physiologischen Prozesse zusammengefasst werden. Dabei handelt es sich um den Blutdruck, die Herzfrequenz, die Hautleitfähigkeit, die Atmung, die Magenaktivität, die Herzfrequenzvariabilität sowie um die physiologische Stressreaktion. Insbesondere soll auf die Steuerung dieser physiologischen Prozesse durch das vegetative Nervensystem eingegangen werden.

1.5.1 Physiologie des Blutdrucks

Spricht man vom Blutdruck, so ist im Normalfall der Druck im arteriellen Kreislauf des Menschen gemeint. Hierbei wird zwischen einem systolischen und einem diastolischen Blutdruckwert unterschieden. Wenn man Blutdruckwerte über 24 Stunden hinweg aufzeichnet, so lässt sich ein biphasischer Verlauf, das heißt mit zwei Gipfeln, nachweisen. Die Höchstwerte finden sich am Morgen sowie am späten Nachmittag. In der Nacht sinken die Blutdruckwerte um etwa 10 – 20 mmHg ab (Hassler et Burnier, 2005; Klink et al., 2009).

Der Blutdruck unterliegt auch altersabhängigen Schwankungen. So steigt er im Laufe des Lebens an und erreicht bei gesunden Zwanzig- bis Vierzigjährigen ein Plateau um etwa 120/80 mmHg. Aufgrund der mit zunehmenden Alter abnehmenden Elastizität der Gefäße steigt vor allem der systolische Wert mehr und mehr an (Behrends et al., 2010).

Um Schäden an einzelnen Organen oder Gefäßwänden zu vermeiden, darf sich der Blutdruck nur in relativ engen Grenzen bewegen. Dennoch muss der Blutdruck ständig den wechselnden Belastungen angepasst werden, die auf den Körper einwirken. Dies ist der Grund dafür, warum der Blutdruck durch eine Vielzahl verschiedener Regulationsmechanismen gesteuert wird (Behrends et al., 2010).

Durch Barorezeptoren in der Wand der Aorta und anderer großer Arterien im Brust- und Halsbereich, vor allem aber im Sinus caroticus, wird der Blutdruck überwacht. Durch die Veränderung der Dehnung der Gefäßwände registrieren diese Rezeptoren Veränderungen des Blutdrucks und vermitteln diese an das in der Medulla oblongata gelegene Kreislaufzentrum. Hier werden nun geeignete Maßnahmen getroffen, um den Blutdruck gegebenenfalls zu senken oder zu steigern. Dabei kann zwischen kurzfristigen, mittelfristigen und langfristigen Maßnahmen unterschieden werden. Binnen weniger Sekunden kann es durch den sogenannten Barorezeptorreflex zu einer Regulation des Blutdrucks kommen. Durch ein Signal spezieller Baro- und Dehnungsrezeptoren in den Herzvorhöfen wird in der Medulla oblongata der Sympathikus kontrolliert. Bei zunehmender Dehnung dieser Rezeptoren werden vermehrt hemmende Reize an den Sympathikus im Kreislaufzentrum der Medulla oblongata ausgesendet. Bei zu niedrigen arteriellen Blutdruckwerten nehmen die hemmenden Reize hingegen reflektorisch ab und es kommt zur Reizung des Sympathikus in der Medulla oblongata. Das vom Herzen ausgeworfene Blutvolumen wird durch eine Abnahme der Hemmung somit gesteigert. Der Sympathikus wirkt steigernd auf den Blutdruck und die Herztätigkeit (Klinke et al., 2009).

Spezielle Rezeptoren, welche die Durchblutung der Niere kontrollieren, spielen für die mittelfristige Regulation des Blutdrucks eine große Rolle. Bei abnehmender Durchblutung wird vermehrt das Hormon Renin freigesetzt, was zur Ausschüttung von Angiotensin II führt. Angiotensin II wiederum bewirkt eine Verengung der Blutgefäße und lässt durch weitere Funktionen, wie vermehrte Wasserretention, den Blutdruck steigen (Behrends et al., 2010).

Bei der langfristigen Regulation des Blutdrucks kommt es zu einer Veränderung des Blutvolumens und der Osmolarität des Blutes. Auch hierbei spielt die Niere eine zentrale Rolle. Durch steigenden Blutdruck kommt es zu einer Druckdiurese, wodurch vermehrt Wasser über den Urin ausgeschieden wird. Dadurch sinken sowohl das Blutvo-

lumen als auch der Blutdruck. Vermittelt wird dieser Mechanismus über das Hormon ANP (Atriales natriuretisches Peptid), welches bei Volumenbelastung der Herzvorhöfe durch spezielle, dehnungssensible Zellen freigesetzt wird. Sollten der Blutdruck und das Blutvolumen jedoch zu niedrig sein, so kann mittels des ADH (Antidiuretisches Hormon) vermehrt Wasser über die Niere rückresorbiert werden, was wiederum zu einer Steigerung des Blutdrucks führt (Klinke et al., 2009; Behrends et al., 2010).

Der Sympathikus hat über den Plexus cardiacus sowohl Einfluss auf die Vorhöfe als auch auf die Herzkammern. Er verstärkt die Schlagkraft des Herzens (positive Inotropie). Der Parasympathikus wiederum innerviert über den N. Vagus den Sinusknoten, den AV-Knoten sowie die Herzvorhöfe und wirkt negativ inotrop. Weiterhin wird der Blutdruck durch den peripheren Gesamtwiderstand der Gefäße beeinflusst: Je größer der periphere Gesamtgefäßwiderstand ist, desto höher sind die Blutdruckwerte. Zu einer Widerstandserhöhung kommt es vorwiegend durch eine aktive Kontraktion der Gefäßmuskulatur, vor allem der Arteriolen sowie durch die Elastizität von Blutgefäßen. Neuronal werden die Blutgefäße vor allem über den Sympathikus mit seinem postganglionären Transmitter Noradrenalin gesteuert. Noradrenalin wirkt über die Bindung an α_1 -Rezeptoren gefäßverengend, steigert damit den totalen peripheren Widerstand und somit den Blutdruck. Eine Weiterstellung der Blutgefäße wird vor allem durch das Nachlassen des Sympathikotonus erreicht. Es gibt jedoch einige Ausnahmen. So werden zum Beispiel die Blutgefäße in den Speicheldrüsen durch eine Anregung des Parasympathikus geweitet. Hierbei wirken die Transmitter Stickstoffmonoxid und Bradykinin (Klinke et al., 2009).

1.5.2 Physiologie der Herzfrequenz

Unter dem Begriff der Herzfrequenz versteht man die Anzahl der Herzaktionen, also der Herzschläge pro Minute. Sie wird in der Regel in der Einheit pro Minute (1/min) angegeben. Je nach Frequenz lassen sich eine Bradykardie (unter 60 Herzschläge pro Minute), eine Normofrequenz sowie eine Tachykardie (über 100 Herzschläge pro Minute) unterscheiden (Pschyrembel, 2014; Klinke et al., 2009; Behrends et al., 2010).

Reguliert wird die Herzfrequenz durch mehrere Mechanismen. Der Sympathikus wirkt wiederum über den Plexus cardiacus positiv inotrop, positiv chronotrop (Steigerung der Herzfrequenz), positiv dromotrop (Steigerung der Überleitungsgeschwindigkeit) und positiv lusitrop (gesteigerte Relaxationsgeschwindigkeit des Arbeitsmyokards) auf das

Herz. Diese Wirkungen werden über den Transmitter Noradrenalin auf β -Adrenozeptoren erzielt, was zu einer gesteigerten Herzfrequenz führt (Klinke et al., 2009; Behrends et al., 2010).

Der Parasympathikus innerviert über den N. Vagus den Sinusknoten, den AV-Knoten sowie die Herzvorhöfe. Er wirkt negativ inotrop, negativ chronotrop sowie negativ dromotrop. Als Neurotransmitter dient hierbei Acetylcholin. Hinsichtlich der Chronotropie überwiegt im Ruhezustand deshalb hauptsächlich die Wirkung des Parasympathikus (Klinke et al., 2009; Behrends et al., 2010).

In den Vorhöfen lokalisierte Mechanosensoren, welche die aktive Muskelspannung sowie den passiven Dehnungszustand des Herzens erfassen, beeinflussen die Herzfrequenz zusätzlich. Ihre Aktivierung erregt über sensorische Afferenzen sympathische und parasympathische Kerne im Zentralnervensystem (ZNS), was zu einer Inhibition des Sympathikus sowie zu einer Stimulation des Parasympathikus führt. Des Weiteren kann die Herzfrequenz durch die Ausschüttung von Katecholaminen, z.B. im Zuge von Angst oder Stress, gesteigert werden. Ferner nimmt die Frequenz bei tiefer Inspiration ebenfalls zu, wohingegen sie bei tiefer Expiration abnimmt. Dies wird durch die Parasympathikusfunktion beeinflusst und als respiratorische Sinusarrhythmie bezeichnet (Klinke et al., 2009; Behrends et al., 2010).

1.5.3 Physiologie der Magenaktivität

Der Magen übernimmt sowohl Aufgaben der Vorverdauung als auch der Keimabtötung und bietet durch seine Speicherfunktion die Möglichkeit zur weiteren regelmäßigen Verdauung. Durch die gastrointestinale Motilität wird die zugeführte Nahrung durch den gesamten Gastrointestinaltrakt nach aboral bewegt, wo sie schließlich ausgeschieden wird. Die Nahrung wird durch die Bewegungen des Magen-Darm-Traktes mit den verschiedenen Verdauungssekreten vermengt, was eine weitere Aufspaltung der Nahrungsbestandteile sowie deren Resorption ermöglicht (Klinke et al., 2009; Behrends et al., 2010).

Die Peristaltik des Magen-Darm-Traktes wird mit Ausnahme von Kauen und Schlucken sowie der Defäkation über spezielle Schrittmacherzellen des vegetativen Nervensystems reguliert. Diese sogenannten interstitiellen Zellen von Cajal erzeugen je nach Darmabschnitt eine unterschiedlich frequentierte Peristaltik. So kontrahiert sich der Ma-

gen circa drei Mal pro Minute, der Dünndarm in etwa zwölf Mal pro Minute und der Dickdarm bis zu acht Mal pro Minute (Klinke et al., 2009).

Das dem Verdauungstrakt eigene Nervensystem, welches auch als enterisches Nervensystem bezeichnet wird, steuert nicht nur dessen Motorik, sondern auch die Freisetzung von diversen Verdauungssekreten. Es setzt sich zusammen aus dem Plexus myentericus (sog. Auerbach Plexus) innerhalb der Tunica muscularis sowie dem Plexus submucosus (sog. Meissner Plexus) in der Tela submucosa. Reguliert wird das enterische Nervensystem wiederum durch den Sympathikus und den Parasympathikus. Ferner sind auch viszerale Afferenzen von Bedeutung für die Regulation der gastrointestinalen Peristaltik. Dies geschieht über in die Darmwand eingebettete Mechano-, Chemo- und Nozizeptoren, welche einen Reiz registrieren und diesen an das ZNS weiterleiten. Hierin besteht die Grundlage für sog. vagovagale Reflexe, welche wiederum unabdingbar sind für die Steuerung der Kontraktionen von Magen und Ösophagus (Klinke et al., 2009). Über Mechanorezeptoren wird der Magen- und Darminhalt registriert und ein Reiz an die entsprechende Wandmuskulatur weitergeleitet. Diese kontrahiert sich daraufhin und sorgt so für den Weitertransport des Nahrungsbreis (Klinke et al., 2009).

Für die extrinsische Innervation des Magens sind ebenfalls der Sympathikus sowie der Parasympathikus verantwortlich. Die sympathischen Fasern entspringen den thorakalen Abschnitten des Rückenmarks. Als Transmitter dient hierbei Noradrenalin. Die parasympathische Innervation erfolgt über den Truncus vaglis anterior et posterior, der jeweils durch den Nervus Vagus gebildet wird. Neurotransmitter ist an dieser Stelle Acetylcholin (Klinke et al., 2009).

Auch eine Vielzahl unterschiedlicher Hormone ist an der Regulation der gastrointestinalen Peristaltik involviert. Am bedeutendsten sind hierbei Gastrin, Sekretin, Cholezystokinin (CCK), Gastric inhibitory peptide (GIP), sowie Motilin und Histamin (Klinke et al., 2009; Behrends et al., 2010).

1.5.4 Physiologie der elektrodermalen Aktivität

Die elektrodermale Aktivität (Galvanic skin response, GSR) wird typischer Weise durch eine Erhöhung des Sympathikotonus verursacht. Im Zuge einer sympathikusvermittelten Erhöhung der Schweißsekretion kommt es zum Absinken des Hautwiderstandes und dadurch wiederum zu einer Zunahme der Hautleitfähigkeit. Dies ist oftmals bei

emotionalen oder affektiven Reaktionen zu beobachten. Durch die Messung der elektrodermalen Aktivität lassen sich psychophysiologische Reaktionen des Körpers objektiv beobachten, da jede Art von Emotion oder Stress mit einer physiologischen Erregung oder Entspannung einhergeht, welche wiederum die Hautleitfähigkeit verändert (Boucsein, 1988).

1.5.5 Physiologie der Herzfrequenzvariabilität

Unter dem Begriff der Herzfrequenzvariabilität versteht man die Fähigkeit des Organismus, die Frequenz des Herzrhythmus zu steuern. Dies bedeutet, dass der zeitliche Abstand zwischen zwei Herzschlägen verändert werden kann. So wird es dem Organismus ermöglicht, sich an die jeweilige Situation anzupassen (Sayers, 1973; McCraty et Shaffer, 2015). Bei jungen und gesunden Menschen geschieht eine solche rhythmische Variation der Herzfrequenz vornehmlich durch die Atmung. Eine körperliche Beanspruchung oder psychische Erregung hat bekanntlich eine Erhöhung der Herzfrequenz zur Folge, welche bei Ruhe oder Entspannung wieder abnimmt. Im Normalzustand zeigt sich eine bessere Anpassungsfähigkeit, welche mit einer größeren Herzfrequenzvariabilität als unter chronischer Stressbelastung einhergeht. Unter Stress ist diese Anpassungsfähigkeit wegen der beständigen hohen Anspannung reduziert (Camm, Malik et al., 1996; Wirz, 2004).

Die Herzfrequenzvariabilität hat ihren Ursprung in der Funktion des vegetativen Nervensystems. So lässt ihre Untersuchung einen Rückschluss auf eine etwaige krankheitsbedingte Schädigung des vegetativen Nervensystems sowie auf eine generelle Überaktivierung, wie es bei chronischem Stress der Fall ist, zu. Deshalb können sowohl die koronare Herzkrankheit als auch psychiatrische Erkrankungen über eine Erhöhung des Katecholaminspiegels und die daraus folgende Sympathikusaktivierung erkennbare Auswirkungen auf die Herzaktivität und damit auch auf die Herzfrequenzvariabilität haben (Darsow, 1999).

Ferner spielt die Herzfrequenzvariabilität heutzutage auch in der klinischen Medizin eine immer bedeutendere Rolle. So dient sie als prädiktiver Wert bei der Diagnostik und der Verlaufskontrolle von Asphyxie bei Neugeborenen (Ekert et al., 1974), sowie als prognostischer Faktor für die Mortalität nach einem Polytrauma (Riordan et al., 2009). Weiter ist die Herzfrequenzvariabilität ein Vorhersagewert bei der Einschätzung des Risikos für einen plötzlichen Herztod nach Myokardinfarkt (Kleiger et al., 1987). Über

eine Modifizierung des vagalen Barorezeptorreflexes kann es zur Besserung der Lungenfunktion bei Asthma bronchiale kommen (Lehrer et al., 2003). Ferner kann die Herzfrequenzvariabilität zur Diagnosestellung bei klinischem Verdacht auf eine Sepsis herangezogen werden (Ahmad et al., 2009).

1.5.6 Physiologie von Stress

Stress ist eine durch äußere Reize hervorgerufene Reaktion des menschlichen Körpers mit einer psychischen und einer physischen Komponente. Durch die Verarbeitung von emotionalen, sensorischen oder auch kognitiven Signalen im Gehirn können dabei verschiedene physiologische Reaktionen und Verhaltensweisen ausgelöst werden (Klinke et al., 2009).

Auf körperlicher Ebene führt Stress zu einer gesteigerten Aktivität des Herz-Kreislauf-Systems, einer Erhöhung der Atemfrequenz, zur Retention von Wasser, zur Hemmung von vegetativen Funktionen wie der Verdauung sowie zur Mobilmachung von Energiespeichern, um die Funktion von Gehirn und Muskulatur aufrechtzuerhalten. Auf längere Sicht kann es zu einer Modulation des Immunsystems durch die ausgeschütteten Stresshormone kommen (Klinke et al., 2009; Behrends et al., 2010).

Auf der psychischen Ebene kommt es unter Stress kurzfristig zu gesteigerter Aufmerksamkeit und Wachsamkeit, zur verbesserten Informationsaufnahme und -verarbeitung sowie zu einer Verbesserung des Erinnerungsvermögens und der kognitiven Fähigkeiten (Klinke et al., 2009; Behrends et al., 2010).

Bei akuten Stressreaktionen wird durch die Stimulation des Sympathikus Noradrenalin und Adrenalin ausgeschüttet. Zusätzlich werden im Hypothalamus und der Hypophyse CRH (Corticotropin-releasing-Hormon), ADH sowie Oxytocin freigesetzt. Starker kurzfristiger oder länger andauernder Stress, wie er bei harter körperlicher Arbeit oder auch durch psychisch belastende Situationen entsteht, führt zu einer länger andauernden Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHN-Achse) und somit zu erhöhten Kortisolkonzentrationen im Blut (Klinke et al., 2009; Behrends et al., 2010).

Die Stressbewältigung ist individuell und kann von Situation zu Situation variieren. Zusätzlich unterscheidet man Eustress und Distress. Beim Eustress handelt es sich um

positiven Stress, denn er erhöht die Aufmerksamkeit und fördert die maximale Leistungsfähigkeit des Körpers (sowohl physisch als auch psychisch), ohne ihm zu schaden. Diese Form des Stresses wird durch den Körper als beherrschbar eingeschätzt. Beim Disstress handelt es sich um eine Form des Stresses, welcher durch seine Intensität oder seine Dauer die Adaptions- und Kompensationsmechanismen des Körpers übersteigt und so gesundheitsschädlich wirken kann (Klinke et al., 2009; Behrends et al., 2010).

1.6 KOFFEIN

Koffein ist ein in Pflanzen vorkommendes natürliches Alkaloid aus der Stoffgruppe der Xanthine und besitzt eine zentral stimulierende Wirkung. Es wird von vielen Menschen regelmäßig in Form von anregenden Getränken wie Kaffee, Tee oder koffeinhaltigen Erfrischungsgetränken konsumiert (Mutschler et al., 2012).

1.6.1 Pharmakologische Wirkungen und Nebenwirkungen

Aufgrund seiner oftmals sehr geringen Dosierung wirkt Koffein trotz seines breiten Wirkspektrums häufig nur als sogenanntes Stimulans. Unter einem Stimulans versteht man eine Substanz, welche eine anregende Wirkung auf die Psyche sowie eine steigernde Wirkung auf den Antrieb und die Konzentrationsfähigkeit hat. In höherer Dosierung kann Koffein jedoch auch eine anregende Wirkung auf das Atem- und Kreislaufzentrum ausüben. Höhere Koffeinkonzentrationen beeinflussen zudem die motorischen Gehirnzentren, wohingegen geringere Konzentrationen ausschließlich auf die sensorischen Teile der Hirnrinde wirken (Nehlig et al., 1992; Daly, 1993).

Nach etwa 30 Minuten ist oral aufgenommenes Koffein maximal (Bioverfügbarkeit 90-100%) verfügbar (Blanchard et Sawers, 1983). Die Halbwertszeit im Plasma von gesunden Erwachsenen liegt im Durchschnitt bei 5,7 Stunden (Statland et Demas, 1980).

In der üblichen Dosierung einer Tasse Kaffee (etwa 100-200 mg) hat Koffein im Wesentlichen folgende Wirkungen: Stimulation des zentralen Nervensystems, positive Inotropie, positive Chronotropie, Erweiterung der Bronchien (Bronchodilatation) sowie eine geringe diuretische Wirkung. Bei peripheren Blutgefäßen bewirkt Koffein eine Weitstellung, wohingegen jene im Gehirn durch Koffein verengt werden.

Eine schwache Zunahme des Blutdrucks durch Koffein ist ebenfalls dokumentiert. Dies wird zum einen durch die Aktivierung von zentral gelegenen Rezeptoren als auch durch die Stimulation vasomotorischer Kerne des Gehirns verursacht.

Kompensiert wird diese Blutdruckerhöhung durch die Herabsetzung des peripheren Widerstandes. Ferner wirkt Koffein anregend auf die Peristaltik des Darmes, es fördert die Glycogenolyse sowie die Lipolyse (Griffiths et Woodson, 1988; Mosqueda-Garcia et al., 1993; Bennowitz et al., 1995; Flaten, 1998; Mutschler et al., 2008; Mutschler et al., 2012)

Diese Wirkungen von Koffein werden auf zellulärer Ebene wie folgt erklärt: Das Nukleosid Adenosin hat im menschlichen Körper vielfältige Aufgaben, unter anderen den Schutz des menschlichen Gehirns vor Überanstrengung. Adenosin entsteht als Nebenprodukt beim Verbrauch von Energie. Es besetzt Adenosinrezeptoren vom Subtyp A2a und gibt dadurch der Zelle das Signal, ihre Leistung zu drosseln. Koffein ist, wie auch das Adenosin, ein Xanthin-Derivat und somit strukturverwandt. Deshalb kann Koffein die Adenosinrezeptoren vom Subtyp 2Aa besetzen und für das Adenosin blockieren, jedoch nicht selbst aktivieren. Es besteht also eine kompetitive Hemmung der Rezeptoren durch das Koffein und die Zellen arbeiten trotz ansteigender Adenosinkonzentration ungehindert weiter, d.h. ihre Aktivität wird nicht mehr entsprechend durch Adenosin gedrosselt (Arnaud, 1987; Mutschler et al., 2012; Aktories et al., 2013).

Zu den bekannten Nebenwirkungen von Koffein zählen neben innerer Unruhe, Rast- und Schlaflosigkeit auch Herzrasen sowie gastrointestinale Beschwerden (Arnaud, 1987; Mutschler et al., 2012; Aktories et al., 2013). Die Einnahme größerer Mengen kann zu Kopfschmerzen, einer vermehrten Erregbarkeit und Nervosität, sowie zur stärkeren Ausprägung eines physiologischen Tremors führen. Bei regelmäßiger Einnahme kann es zur Entwicklung einer Toleranz gegenüber Koffein kommen (Silverman et al. 1992; Evans et al., 1992; Griffiths et Mumford, 1996).

Die mittlere letale Dosis (LD_{50}) von Koffein beträgt für Ratten ungefähr 380 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht. Für Menschen beläuft sich die LD_{50} auf etwa zehn Gramm Koffein. Dies kommt geschätzt der Menge an Koffein in 50 bis 100 Tassen Kaffee gleich (Arnaud, 1987; Taiwo et Levine, 1990; Mutschler et al., 2012; Aktories et al., 2013).

1.6.2 Pharmakokinetik von Koffein

Herdegen definiert den Begriff Pharmakokinetik wie folgt: „Die Pharmakokinetik befasst sich mit Aufnahme, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung eines Arzneistoffes. Diese Prozesse bestimmen entscheidend seine Wirkung und werden durch andere Pharmaka, Krankheiten oder physiologische Gegebenheiten verändert.“ (Herdegen et al., 2013). Koffein wird über die Schleimhaut des Magen-Darm-Traktes sehr zügig ins Blut aufgenommen. Nach lediglich 45 Minuten ist beinahe das komplette Koffein resorbiert. Die Aufnahme wird sogar noch beschleunigt, falls das Koffein in kohlenensäurehaltigen Getränken enthalten ist. Etwa 15 bis 20 Minuten nach der Resorption wird die maximale Konzentration des Koffeins im Plasma erlangt. Bei gesunden Menschen liegt die Plasmahalbwertszeit von Koffein zwischen 2,5 und 4,5 Stunden. Die stimulierende Wirkung des Koffeins auf das Zentralnervensystem rührt daher, dass Koffein die Blut-Hirnschranke beinahe uneingeschränkt passieren kann (Blanchard et Sawers, 1983; Arnaud, 1987; Mutschler et al., 2012).

Circa 80% des aufgenommenen Koffeins werden beim Menschen durch das Enzym Cytochrom P450 zu Paraxanthin umgesetzt. Durch die Leber werden zusätzliche 16% in Theophyllin und Theobromin abgebaut. Mittels weiterführenden, chemischen Reaktionen entstehen Urate sowie Uracil-Derivate, welche über den Urin ausgeschieden werden. Die restlichen 4% von Koffein verlassen den menschlichen Körper nahezu unverändert über den Magen-Darm-Trakt (Blanchard et Sawers, 1983; Arnaud, 1987).

1.7 RELEVANTE VORSTUDIEN ZUM THEMA KLASSISCHE KONDITIONIERUNG MIT KOFFEIN

1.7.1. Placeboeffekte im Zusammenhang mit Koffein

Studien zu Placeboeffekten im Zusammenhang mit der Verabreichung von Koffein gründeten bisher zum einen auf konditionierten Effekten durch Kaffee-assozierte Reize und zum anderen auf der Erwartungshaltung der Probanden gegenüber den Wirkungen von Kaffee. So konnten Malani et Houser (2008) zeigen, dass Erwartungen an die Wirkung von Koffein physiologische Placeboeffekte vermitteln können. Probanden erhielten im Rahmen dieser Studie eine Pille, die entweder 200 mg Koffein oder keinen Wirkstoff enthielt. Vor Einnahme der Pille sowie 30, 60 und 90 Minuten nach deren Einnahme wurde der Blutdruck der Versuchspersonen gemessen. Bei der Auswertung der Messdaten zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Erwartung der Probanden und den erzielten Blutdruckwerten: Wurden die Probanden informiert, dass sie Koffein zu

sich genommen hatten, zeigten sie über alle Messungen hinweg einen höheren Blutdruck als wenn ihnen suggeriert wurde, dass sie entweder Koffein oder Placebo erhalten hatten.

Zu gegenläufigen Ergebnissen kamen Flaten et al. (2004). Die Gruppe untersuchte, ob man Placeboeffekte auf das zentrale Nervensystem, in diesem Fall auf den Grad der Aktivierung des zentralen Nervensystems (das sog. Arousal), durch die Gabe von Placebos bzw. aktiven Placebos verstärken kann. Hierzu verabreichten sie den Probanden entweder Carisoprodol (ein Muskelrelaxans), Koffein (ein Stimulans) oder ein Placebo und kreuzten die Gabe mit der Information zur Wirkung einer der drei Substanzen. Dabei stellte sich heraus, dass die Information „Koffein“ in keiner der beiden Placebogruppen eine signifikante Änderung subjektiver oder objektiver Zielparameter bewirkte, was dafür spricht, dass durch verbal induzierte Erwartungen die Effekte von Koffein nicht hervorgerufen werden können. Diese Hypothese wurde durch zwei Experimente von Möllinger, Walach und Schneider (2009) weiter bestätigt.

Im Jahr 1999 untersuchten Flaten und Blumenthal die Effekte von klassischer Konditionierung mit Koffein auf die subjektive sowie die objektive Erregbarkeit bei habituellen Kaffeetrinkern. Dabei konzentrierten sie sich auf physiologische Effekte, die über das autonome Nervensystem vermittelt werden, sowie auf den Lidschlussreflex. Zur Evokation einer konditionierten Reaktion wurde entkoffeinierter Kaffee eingesetzt, während eine Kontrollgruppe Saft erhielt. Beide Getränke waren je nach Gruppe entweder mit Koffein versetzt oder nicht. Die Ergebnisse zeigten, dass die Exposition gegenüber kaffeassoziierten Reizen tatsächlich konditionierte Reaktionen hervorrief. Dabei handelte es sich um eine erhöhte Wachsamkeit, eine gesteigerte Erregung des zentralen Nervensystems, eine verstärkte Schreckreaktion sowie um eine erhöhte Hautleitfähigkeitsreaktion. Diese Effekte waren jedoch eher gering ausgeprägt und sehr variabel.

1.7.2 Konditionierung von Arzneimittelwirkungen

Bisher ist unklar, ob es möglich ist, die physiologischen Wirkungen von Koffein auch in einem experimentellen Design klassisch zu konditionieren. Ein entsprechendes Design wurde von der Arbeitsgruppe um Schedlowski zur Konditionierung von Placeboeffekten auf das Immunsystem erfolgreich eingesetzt. So wurde zum Beispiel gesunden Probanden das immunsuppressiv wirkende Medikament Cyclosporin A wiederholt zusammen mit einer grün gefärbten, nach Lavendel schmeckenden Erdbeermilch verabreicht

(Goebel, Trebst, Schedlowski et al., 2002). Während des Versuchs wurde mehrmals das Blut der Probanden auf die Anzahl der CD3⁺ und CD4⁺ Lymphozyten sowie auf die Konzentration von IL-2 und IFN- γ hin untersucht. Nach mehreren Tagen Pause wurde den Probanden dann erneut die grün gefärbte Erdbeermilch zu Trinken gegeben. Diesmal wurde jedoch das Cyclosporin A durch ein Placebo ersetzt. Bei der darauf folgenden Blutkontrolle konnte eine ähnliche, wenn auch nicht ganz so starke, immunsuppressive Wirkung wie bei Einnahme von Cyclosporin A nachgewiesen werden, die diesmal auf die Konditionierung zurückzuführen war.

Ein weiterer Versuch unter Verwendung des grünen Getränks wurde an Patienten mit Hausstauballergie durchgeführt. Dreißig Hausstauballergikern wurde fünf Mal ein Antihistaminikum zur Verminderung der Allergie zusammen mit der grünen Erdbeermilch verabreicht. Nach einer Pause von zehn Tagen wurden drei Gruppen gebildet, die entweder Wasser und Medikament, Erdbeermilch und Placebo oder Wasser und Placebo erhielten. Anhand von Hauttests stellten die Forscher fest, dass bei der zweiten Messung in beiden Placebogruppen eine schwächere Hautreaktion auf Hausstaub auftrat als zu Beginn der Studie. Jedoch ergab die Auswertung der Bluttests vor allem für die Gruppe positive Ergebnisse, welche erneut die Erdbeermilch erhalten hatte (Goebel, Schedlowski et al., 2008).

Dieses Konditionierungsmodell wurde 2012 erneut eingesetzt, um zu überprüfen, ob nach einer längeren Pause eine Rekonditionierung möglich ist, beziehungsweise wie viele erneute Sitzungen es braucht, um den früher antrainierten konditionierten Stimulus zu reaktivieren. Dabei zeigte sich, dass vier Wiederholungen nötig waren, um im peripheren Blut erneut eine Senkung der CD3⁺ und CD4⁺ Lymphozyten, der IL-2 sowie der IFN- γ Konzentration zu erzielen (Albring et al., 2012).

Konditionierte und erwartungsinduzierte Placeboeffekte bei Hausstauballergie wurden von Vits et al. (2013) untersucht. Die Patienten in der Versuchsgruppe bekamen diesmal während der ersten Phase der Studie einen H1-Rezeptor-Antagonisten (5 mg Desloratadin) zusammen mit der grün gefärbten, nach Lavendel riechenden Erdbeermilch verabreicht, während die Kontrollgruppe nur eine Placebo-Kapsel zusammen mit der Milch erhielt. Eine dritte Gruppe wurde keiner Behandlung unterzogen. Nach einer Pause von neun Tagen bekamen die Probanden der ersten beiden Gruppen ein Placebo zusammen mit der grünen Milch verabreicht, welche wiederum als konditionierter

Stimulus fungieren sollte. Nach der letzten Behandlung mit Desloratadin sowie nach der ersten und fünften Reexposition gegenüber der grünen Milch wurden die allergischen Reaktionen der Probanden anhand der Größe der Quaddeln im Prick-Test sowie der Symptome nach nasaler Provokation quantifiziert. Sowohl die Versuchs- als auch die Kontrollgruppe zeigten nach der ersten Reexposition gegenüber der unbehandelten Kontrollgruppe eine signifikant verringerte Quaddel-Größe. Weiter verringerten sich sowohl nach der ersten als auch nach der fünften Reexposition die Symptomen-Scores. Die Autoren folgerten, dass nicht eine Konditionierung, sondern kognitive Faktoren, wie die Erwartung einer Besserung, zu der Änderung der Immunreaktionen geführt hatten.

1.7.3 Konditionierte Placeboeffekte auf den Blutdruck

In früheren Studien hatte sich bereits gezeigt, dass stressbedingte Blutdrucksteigerungen klassisch konditioniert werden können. Hierbei wurde ein Stressreiz wiederholt mit einem neutralen Stimulus, zum Beispiel einem grünen Licht, verabreicht. In der Folge genügte allein der neutrale Stimulus, um eine körperliche Stressreaktion mit Blutdrucksteigerung hervorzurufen (Elder et al., 1973).

Bereits 1972 entwickelte De Leon einen Versuchsaufbau, in dem mit Hilfe von Schreckmomenten der Blutdruck klassisch konditioniert wurde (De Leon 1972). Im Jahr 1976 gelang es Whitehead et al. durch klassische Konditionierung mittels Audioreizen einen mittleren systolischen Blutdruckabfall von bis zu 4,35 mmHg zu erzielen. Eine Arbeit von Reiff et al. (1999) legt zudem nahe, dass Lernprozesse eine Rolle bei der Entstehung von hypertensiven Erkrankungen spielen könnten.

2. ANSATZ UND ZIELSETZUNG

Es wurde in bisherigen Studien bereits nachgewiesen, dass kaffeeassoziierte Reize bei regelmäßigen Kaffeetrinkern autonome Effekte auslösen können. Zudem konnte gezeigt werden, dass stressbedingte Blutdruckveränderungen prinzipiell konditionierbar sind, wobei der neutrale Stimulus in einem unmittelbaren zeitlichen Zusammenhang mit der zu konditionierenden Stressreaktion stand. Bei den bereits erwähnten Versuchen von Schedlowski und Kollegen funktionierte die klassische Konditionierung von Immunfunktionen jedoch auch dann, wenn zwischen der Verabreichung des Medikaments mit der grünen Erdbeermilch und der Arzneimittelreaktion zwei Stunden Latenzzeit lagen. Das Ziel der hier vorgestellten Studie war es, zu untersuchen, ob die autonomen Effekte von Koffein in einem Versuchsaufbau mit ähnlich langer Latenzzeit zwischen UCS und CR klassisch konditioniert werden können.

Koffein wurde in der hier vorgestellten Arbeit als konditionierter Stimulus gewählt, da es das für die Versuchsziele nötige Wirkprofil besitzt, ohne zugleich schwere Nebenwirkungen zu induzieren. Zudem ist es als Nahrungsergänzungsmittel frei erhältlich und kostengünstig in der Anwendung.

Sollte das Paradigma der pharmakologischen Konditionierung vom Immunsystem auf das autonome Nervensystem übertragbar sein, könnten sich daraus neue Therapieansätze, z. B. für die Behandlung von Hypertonie und Hypotonie, ergeben. Die hier vorgestellte Studie, in der anstelle eines Medikaments Koffein zur Konditionierung eingesetzt wurde, stellt eine erste Annäherung an diesen Themenbereich dar.

3. METHODEN

3.1 STUDIENDESIGN

Die Studie wurde prospektiv, unizentrisch, randomisiert und bezüglich der Placebo- bzw. Koffeinverabreichung doppelblind durchgeführt. Nach dem Zufallsprinzip wurden elf Probanden einer Placebogruppe und zehn Probanden einer Koffeingruppe zugeteilt. Die Placebogruppe erhielt an drei aufeinanderfolgenden Untersuchungstagen ein Placebo (Lactose), während die Koffeingruppe an den ersten beiden Untersuchungstagen eine Kapsel mit Koffein und am dritten Tag ein Placebo (Lactose) erhielt. Alle Probanden wurden darüber informiert, an einer Studie teilzunehmen, in der konditionierte Placeboeffekte auf den Blutdruck, die Atmung, die Magenaktivität, die Herzfrequenz sowie die Hautleitfähigkeit untersucht würden und dass sie an allen drei Versuchstagen entweder ein Placebopräparat oder eine Kapsel mit Koffeinpulver erhalten könnten.

Als „Koffeingruppe“ wird im weiteren Verlauf die Gruppe von Probanden bezeichnet, welche an den Messtagen eins und zwei eine Kapsel mit Koffein und an Messtag drei eine Kapsel mit Placebo erhalten hat. Bei der „Placebogruppe“ handelt es sich entsprechend um die Gruppe von Probanden, welche an allen drei Tagen eine Placebokapsel erhielt. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die beiden Versuchsgruppen.

Tabelle 1: Studiendesign

Gruppe	Tag 1	Tag 2	Tag 3
Koffeingruppe	Koffein	Koffein	Placebo
Placebogruppe	Placebo	Placebo	Placebo

3.2 STUDIENABLAUF

Die Probanden wurden durch Aushänge an schwarzen Brettern in Lehrgebäuden und Mensen der Ludwig-Maximilians-Universität München auf die Studie aufmerksam gemacht. Die Versuchsaufzeichnungen erfolgten im Versuchslabor des Instituts für Medizinische Psychologie der Ludwig-Maximilians-Universität München. Nach Kontaktaufnahme mit dem Versuchsleiter wurde den Probanden die Probandeninformation und Einverständniserklärung übermittelt sowie passende Termine für die Messungen vereinbart. Zudem erhielten sie einen Fragebogen zu demographischen Daten und einen Gesundheitsfragebogen (siehe I. im Anhang). Die Probanden wurden gebeten, diese Unterlagen am ersten Versuchstag ausgefüllt mitzubringen. Vor der schriftlichen Einwil-

ligung beim ersten Termin wurden offene Fragen mit dem Versuchsleiter geklärt. Zudem wurde nochmals darauf hingewiesen, dass die Versuchspersonen jederzeit und ohne Angabe eines Grundes die Teilnahme an der Studie abbrechen können. Als Aufwandsentschädigung für die Teilnahme an der Studie erhielten die Versuchsteilnehmer nach Abschluss aller Messungen 60€. Die Durchführung der Studie erfolgte gemäß den ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen nach der Deklaration von Helsinki der World Medical Association (WMA). Im Speziellen handelte es sich um die auf der 59. WMA Generalversammlung in Seoul verabschiedete Version (Deklaration von Helsinki, 2008). Das Wohlbefinden, die Rechte sowie die Sicherheit der Studienteilnehmer wurden zusätzlich durch die Einhaltung der Good Clinical Practice Guidelines sichergestellt (Guideline for good clinical practice, Version 4, 1996). Die Untersuchungen wurden im Zeitraum von Juni 2011 bis Dezember 2012 am Institut für Medizinische Psychologie der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt.

3.3 STUDIENPROBANDEN

Insgesamt wurden 23 Probanden in das Experiment eingeschlossen. Zwei Probanden wurden in eine Gruppe eingeteilt, welche an allen drei Untersuchungstagen Koffein erhalten sollte. Diese Gruppe wurde jedoch angesichts eingeschränkter Drittmittel nicht weiter geführt, da sie zudem nicht im zentralen Interesse der Fragestellung stand. Aus diesem Grund beziehen sich die hier vorgestellten Ergebnisse auf 21 Probanden.

3.3.1 Einschlusskriterien

An der Studie konnten sowohl männliche als auch weibliche Probanden teilnehmen. Für die Aufnahme in die Studie mussten folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

- Vorliegen der schriftlichen Einwilligung in die Teilnahme der Studie nach ausführlicher Aufklärung und Aushändigung einer Probandeninformation
- Alter zwischen 18 und 35 Jahren
- Gutes Verständnis der deutschen Sprache
- Guter Gesundheitszustand

3.3.2 Ausschlusskriterien

Probanden die eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllten, konnten nicht in die Studie aufgenommen werden:

- Nichterreichen der Einschlusskriterien
- Allergische Diathese
- Behandelte oder unbehandelte Hypertonie (>140/90 mmHg) oder Hypotonie (systolischer Blutdruck <90 mmHg)
- Vorbestehende Erkrankungen mit Einfluss auf den Blutdruck, z.B. Schilddrüsenerkrankungen
- Jede Art von Herz-Kreislauf-Erkrankung
- Reduzierte Leber-oder Nierenfunktion
- Psychiatrische oder neurologische Erkrankungen
- Akute Infektionskrankheiten, wie z.B. ein grippaler Infekt
- Durchgeführte gastrointestinale Operationen
- Regelmäßige Medikamenteneinnahme, außer Verhütungsmitteln
- Lactoseintoleranz
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Body Mass Index (BMI) >32
- Raucher
- Bekannter oder anhaltender Medikamenten-, Drogen- oder Alkoholabusus

3.4. STUDIENPRÄPARATE

Als Studienpräparate dienten Gelatinekapseln (durchsichtige Gelantinekapseln der Größe „0“, bezogen über www.kapselwelt.de), die mit 250 mg Lactose (Milchzucker, Firma Edelweiß) bzw. 250 mg Koffeinpulver (Caffeine anhydrous, 100% reines Koffein zur Nahrungsergänzung; Firma be-awake energy) gefüllt wurden und sich weder in ihrer Form noch in ihrer Farbe unterschieden. Die Gelatinekapseln wurden im Labor des Instituts für Medizinische Psychologie der LMU durch den Versuchsleiter befüllt. Im Anschluss daran wurden sie der Studienleiterin zu weiteren Verwahrung und randomisierter Zuteilung an die einzelnen Probanden übergeben. Die Studienpräparate wurden zusammen mit der grünen Erdbeermilch eingenommen.

3.5 GRÜNE ERDBEERMILCH ALS NEUTRALER REIZ

Die bereits erwähnte grüne Erdbeermilch mit Lavendelgeschmack wurde in diesem Versuchsaufbau als neutraler Reiz genutzt. Diese wurde früher schon in Studien zur klassischen Konditionierung von Immunfunktionen erfolgreich eingesetzt (Goebel, Schedlowski et al., 2002 sowie 2008). Bei dem neutralen Reiz handelt es sich im Modell der klassischen Konditionierung um den Reiz, welcher im Verlauf des Versuchs zum konditionierten Reiz werden soll. Besonders wichtig für das Funktionieren eines neutralen Reizes ist es, dass dieser für die Probanden neuartig ist und möglichst viele Sinne (zum Beispiel Sehen, Riechen, Schmecken) anspricht (Garcia, 1966; Goebel, Trebst, Schedlowski et al., 2002). Die grüne Erdbeermilch erfüllt diese Voraussetzungen.

In der vorliegenden Arbeit enthielt die vom Versuchsleiter jeweils frisch zubereitete Mischung der grünen Milch je eine Spatelspitze grünes und gelbes Lebensmittelfarbpulver, fünf Tropfen flüssige grüne Lebensmittelfarbe, einen Tropfen Lavendelöl, 10 ml Erdbeersirup sowie 140 ml Milch (1,5% Fettgehalt).

3.6 RANDOMISIERUNG UND VERBLINDUNG

Die Studie wurde randomisiert und hinsichtlich der Placebo- und Koffeingabe doppelblind durchgeführt. Sowohl die Probanden als auch der Versuchsleiter wussten nicht, ob die Kapsel an den einzelnen Versuchstagen Lactose oder Koffein enthielt. Die Randomisierung erfolgte mittels Zufallsgenerator in Excel durch die Studienleiterin (Prof. Dr. med. habil. Meissner). Die Kapseln für die Einnahme wurden von der Studienleiterin für jeden Probanden in separate Felder einer Tablettenbox gelegt, welche mit den Versuchstagen eins, zwei und drei beschriftet waren.

3.7 PHYSIOLOGISCHE MESSUNGEN

Während der Messungen saßen die Probanden auf einem Sessel, den Oberkörper leicht zurückgelehnt. Um Bewegungsartefakte während der Aufzeichnung zu vermeiden, wurden die Probanden dazu angehalten, sich während der Messungen nicht zu bewegen und nicht zu sprechen. Das Elektrokardiogramm, die Atembewegung, die Hautleitfähigkeit sowie die Magenaktivität wurden kontinuierlich mit einem Biopac MP 150 Verstärkersystem (BIOPAC Systems, Inc. 42 Aero Camino, Goleta, CA 93117 United States of America) und der Software AcqKnowledge 4.1 aufgezeichnet.

Der Blutdruck wurde alle drei Minuten vom Versuchsleiter per Hand gemessen. Bei allen Probanden wurden die hier aufgelisteten Parameter an allen drei Versuchstagen erfasst.

3.7.1 Blutdruck und Pulsmessung

Der Blutdruck wurde mittels eines Oberarmmanschetten-Blutdruckmessgeräts (Medisana MTB) gemessen und auf dem dafür vorgesehenen Aufzeichnungsbogen (siehe II. im Anhang) notiert. Für die Messung wurde den Probanden am rechten Oberarm eine Manschette angelegt, welche mittels oszillometrischer Messmethode den systolischen und diastolischen Blutdruck erfasste. Die Lage der Manschette wurde über den kompletten Messzeitraum nicht verändert. Das Display des Messgerätes wurde so positioniert, dass es von den Probanden nicht eingesehen werden konnte.

3.7.2 Elektrokardiogramm

Mittels eines ECG 100C-Moduls des Biopac Verstärkersystems wurde das EKG aufgezeichnet. Dabei wurde je eine Elektrode parasternal links und rechts aufgeklebt. Eine dritte Elektrode, welche als Erdung diente, wurde an der linken Fußknöchelinnenseite befestigt. Das eingehende EKG-Signal wurde mit einem analogen Highpass bei 0,5 Hz gefiltert und mit einer Abtastfrequenz von 500 Hz digitalisiert. Die Herzfrequenz wurde mit Hilfe der Software AcqKnowledge 4.1 (Biopac Systems, Inc.) aus den EKG-Daten extrahiert. Mit Hilfe des Programms Kubios HRV Version 2.2 (Biosignal Analysis and Medical Imaging Group, University of Eastern Finland) wurde die sog. „root mean square of successive differences“ (RMSSD) berechnet, welche als Maß für die parasympathische Aktivierung des Herzens gilt (Thayer et al., 2006; Tarvainen et al., 2014).

3.7.3 Hautleitfähigkeit

An Thenar und Hypothenar der linken Hand wurden zwei Elektroden befestigt, um die Hautleitfähigkeit zu erfassen. Diese wurde mit dem GSR 100C-Modul des Biopac Verstärkersystems aufgezeichnet. Das eingehende GSR Signal wurde mit einem analogen Lowpass bei 1 Hz gefiltert und mit einer Abtastfrequenz von 15,625 Hz digitalisiert. Für die statistische Auswertung wurden Mittelwerte für die einzelnen Versuchsabschnitte gebildet und logarithmiert.

3.7.4 Elektrogastrogramm

Mit Hilfe des EGG 100C-Moduls des Biopac Verstärkersystems wurde das Elektrogastrogramm aufgezeichnet. Die myoelektrische Aktivität des Magens wurde bipolar mittels einer Oberflächen-Elektrogastrographie mit zwei Elektroden abgeleitet. Bevor die Elektroden angelegt wurden, wurde die Haut mit einer speziellen Paste zur Impedanzsenkung abgerieben. Bei der Positionierung der Elektroden wurde der internationale Standard nach Parkman et al. (2003) befolgt. Eine der beiden Messelektroden wurde in die Mitte einer gedachten Linie zwischen Xiphoid und Nabel platziert, die zweite 5 cm links davon, circa 30° nach kranial, jedoch mindestens 2 cm unter dem Rippenbogen in der mittleren Klavikularlinie. Eine dritte Elektrode, die als Erdung gedient hätte, wurde nicht benötigt, da die Erdung bereits durch das EKG erfolgte. Das eingehende Signal wurde mit einem analogen Bandpass, bestehend aus einem Lowpass bei 1 Hz und einem Highpass bei 5 mHz, gefiltert und mit einer Abtastfrequenz von 15,625 Hz digitalisiert. Die präzise Aufzeichnung des Elektrogastrogramms erwies sich als nicht trivial. Die während der Messungen erhobenen Daten wiesen viele Bewegungsartefakte auf, vor allem während der Stresstests. Daher wurden jeweils nur fünf Minuten der Ruhemessungen vor und nach Koffeingabe ausgewertet. Aus den Rohdaten wurde mit Hilfe von Spektralanalysen die sog. „Normo-to-Tachy-Ratio“ berechnet. Hierfür wurden mit Hilfe von Matlab (Version R2013a) aus den fünfminütigen Messungen in Abständen von je einer Minute drei aufeinanderfolgende Abschnitte von drei Minuten Dauer exzerpiert, mit einem Hanning-Fenster gewichtet und Fourier-transformiert. Für jedes Spektrum wurde das Verhältnis aus der spektralen Power im normogastrischen Bereich (2,5 bis 3,5 Zyklen pro Minute) und der spektralen Power im tachygastrischen Bereich (3,75 bis 9,75 Zyklen pro Minute) gebildet. Diese sog. „Normo-to-Tachy Ratio“ nimmt mit zunehmender sympathischer Aktivierung des Magenschrittmachers ab, da Stress zu einer Zunahme der Tachygastrien führt (Muth et al., 1998). Die Normo-to-Tachy Ratios von drei aufeinanderfolgenden Spektren wurden gemittelt. Für die statistische Analyse wurden logarithmierte Werte verwendet.

3.7.5 Atmung

Um die Atembewegungen der Probanden zu erfassen, wurde diesen ein Atemgürtel unterhalb der EKG Elektroden um den Brustkorb angelegt. Der Atemgürtel war mit dem RSP 100C Modul des Biopac Verstärkersystems verbunden. Das eingehende Atemsignal wurde mit einem analogen Lowpass bei 10 Hz gefiltert und mit einer Abtastfrequenz von 15,625 Hz digitalisiert. Die Messung der Atembewegung und der Atemfrequenz

diente lediglich als Kontrollparameter für das Elektrogastrogramm und wurde nicht ausgewertet.

3.8 STRESSTESTS WÄHREND DER VERSUCHSAUFZEICHNUNG

Während der Versuche wurden die Probanden kurzen, jeweils dreiminütigen Stress-tests ausgesetzt, um mögliche konditionierte Effekte unter Stressbelastung erkennen zu können (siehe Kapitel 3.10 sowie Abb. 2 bis 4). Dabei handelte es sich um einen kognitiven und einen physischen Stresstest.

3.8.1 Kognitiver Stresstest

Bei dem ersten der beiden Stresstests sollten die Probanden Kopfrechnen. Dabei wurden sie gebeten, von einer vierstelligen Zahl (entweder 1073, 1074 oder 1075) so schnell wie möglich 13 zu subtrahieren und das Ergebnis laut zu nennen. Von dieser Zahl musste wiederum 13 abgezogen werden. Dies wiederholte sich so lange, bis die Zahl Null erreicht wurde oder aber drei Minuten vorbei waren. Falls sich die Probanden verrechnet hatten, mussten sie von Neuem mit der Ausgangszahl beginnen. Diese Rechenaufgabe ist Teil des Trierer Sozialen Stress Tests (TSST) (Kirschbaum et al., 1993). Während die Probanden rechneten, lief zudem ein Metronom mit einer Frequenz von 120 Schlägen pro Minute, welches durch seinen unangenehmen Ton zusätzlichen Stress provozieren sollte.

3.8.2 Physischer Stresstest

Bei dem zweiten in der Studie verwendeten Stresstest handelte es sich um einen physischen Stresstest. Dabei sollten die Probanden, die sonst ruhig und entspannt in einem Sessel saßen, das rechte Bein im Knie komplett strecken und das gestreckte Bein für drei Minuten in der Luft über einem Gegenstand am Boden halten, so dass das ausgestreckte Bein auf dem gleichen Niveau war wie der Sessel. Dieser Stresstest wurde bereits Anfang der 80er Jahre verwendet, um experimentell physischen Stress zu erzeugen (Taylor et al., 1981). Dabei konnte gezeigt werden, dass es zu einem signifikanten Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz kam.

3.9 BEFRAGUNGEN DER PROBANDEN

Vor und während der Messungen wurden die Probanden wiederholt gebeten, verschiedene Einschätzungen zu ihrem aktuellen Befinden abzugeben. Ihre Antworten wurden schriftlich im Versuchsprotokoll (siehe II. im Anhang) festgehalten.

3.9.1 Fragebogen zur Ausgangslage

Zu Beginn eines jeden Messtages wurden die Probanden gebeten, den „Fragebogen zur Ausgangslage“ (siehe II. im Anhang) auszufüllen. Dabei wurde nach dem aktuellen Befinden der Probanden und Gründen für etwaige Beschwerden gefragt. Im Anschluss folgten Fragen zur letzten Mahlzeit sowie zur letzten Einnahme von koffeinhaltigen und alkoholischen Getränken. Danach folgte die Frage, wie viele Zigaretten, Zigarren oder Pfeifen sie in den letzten fünf Stunden geraucht hätten. Die letzte Frage im Ausgangsfragebogen zielte auf die Schlafdauer und Schlafqualität der Probanden in der vergangenen Nacht ab.

3.9.2 Subjektive Einschätzungen während des Versuchs

Während der Messungen wurden die Probanden wiederholt nach ihrem aktuellen Stressempfinden befragt (siehe Kapitel 3.10). Hierzu sollten die Probanden ihr Stressniveau auf einer numerischen Rating-Skala (NRS) von 0 bis 10 angeben, wobei „0“ „kein Stress“ und „10“ „extremer Stress“ bedeutete.

Nach Einnahme der Kapsel mit der grünen Milch wurden die Probanden zudem zur Neuartigkeit des Geschmacks des Getränks befragt. Auch diese Antworten wurden auf einer numerischen Rating-Skala festgehalten, wobei „0“ „überhaupt nicht neuartig“ und „10“ „extrem neuartig“ bedeutete. Zudem sollten sie einschätzen, wie angenehm sie den Geschmack und Geruch des Getränks empfanden (NRS von 0-10, „0“ „überhaupt nicht unangenehm“ bis „10“ „extrem unangenehm“).

Zuletzt wurden die Probanden gebeten, anzugeben, wie stark ihre Erwartung an einen blutdrucksteigernden Effekt durch die Kapsel sei (NRS von 0-10, „0“ „kein Effekt“ und „10“ „extrem starker Effekt“).

Nach Abschluss der letzten Messung (Messung 4) wurden die Probanden an jedem Tag gefragt, ob es sich ihrer Meinung nach beim Inhalt der Kapsel um ein Placebo oder um Koffein gehandelt habe.

3.10 VERSUCHSABLAUF

Zur Veranschaulichung der Messabläufe dienen die Abbildungen 2, 3 und 4.

Die Versuche fanden möglichst an drei aufeinanderfolgenden Tagen (oder aber mit maximal einem Tag Pause zwischen den Messtagen) jeweils zur gleichen Uhrzeit am

Institut für Medizinische Psychologie der Ludwig-Maximilians-Universität München statt. Nachdem die Probanden circa 10 Minuten zur Ruhe gekommen waren und dabei den Fragenbogen zur Ausgangslage ausgefüllt hatten, wurden die einzelnen Messelektroden, die Blutdruckmanschette und der Atemgurt angebracht. Der Versuchsablauf folgte dabei folgendem Schema:

- Messung 1 (Ruhemessung)
- Messung 2 (Stressmessung)
- Einnahme der Kapsel (Koffein oder Placebo) mit der grünen Erdbeermilch
- 30 Minuten Pause
- Messung 3 (Ruhemessung)
- Messung 4 (Stressmessung)

Dabei waren die Abläufe der Messungen eins und drei (siehe Abbildung 2) sowie zwei und vier (siehe Abbildung 3) identisch.

Die Versuchsaufzeichnung begann mit einer 21-minütigen Ausgangsmessung (= Ruhemessung, Messung 1) in kompletter Ruhe. Dabei wurden alle drei Minuten (0, +3, +6, +9, +12, +15, +18 und +21) Blutdruck und Puls gemessen. Zudem wurde bei Minute 0 und Minute 21 das aktuelle Stresslevel der Probanden erfragt. Analog hierzu fand Messung 3 nach Einnahme der Kapsel statt. Schematisch werden die Messungen 1 und 3 in Abbildung 2 dargestellt.

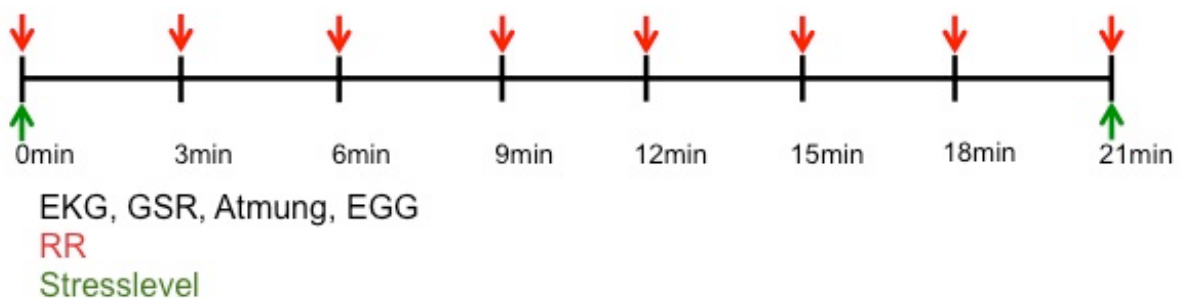


Abbildung 2: Ruhemessungen (Messungen 1 und 3)

Im Anschluss daran folgte eine 21-minütige Messung mit zwei jeweils 3-minütigen Stresstests (Messung 2). Während dieser Messung fanden die in Kapitel 3.8 beschriebenen Stresstests statt. Zwischen den Minuten 0 und +3 erfolgte der psychische Stresstest und zwischen den Minuten +12 und +15 der physische Stresstest. Auch

während dieser Messung wurden alle drei Minuten (+3, +6, +9, +15, +18 und +21) Blutdruck und Puls gemessen. Ausnahmen bildeten hierbei jeweils die Startpunkte der Stresstests bei 0 Minuten und +12 Minuten, denn hier wurden weder der Blutdruck noch der Puls erfasst. Zusätzlich wurde während der Stressmessungen alle drei Minuten das aktuelle Stresslevel erfragt. Dies ist identisch mit dem Ablauf von Messung 4 nach Einnahme der Kapsel. Beide werden in Abbildung 3 skizziert.

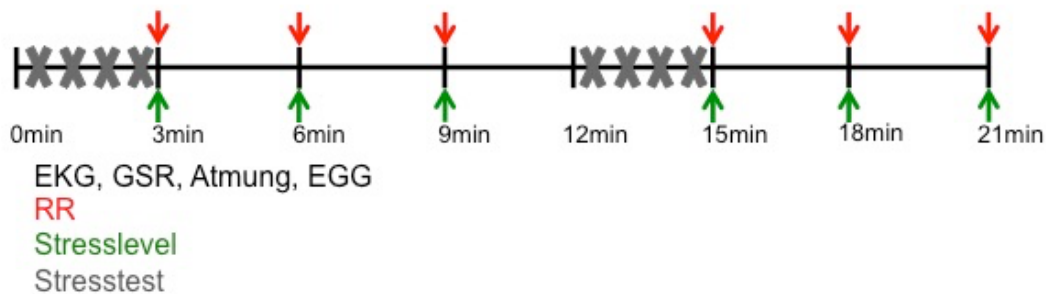


Abbildung 3: Stressmessungen (Messungen 2 und 4)

Nun folgte eine 30-minütige Pause, zu deren Beginn die Versuchspersonen die grüne Milch zusammen mit der für sie für den jeweiligen Messtag vorbereiteten Kapsel einnahmen. In der Pause konnten die Probanden lesen oder Musik hören. Im Anschluss wurden erneut eine Ruhemessung (Messung 3) und eine Stressmessung (Messung 4) durchgeführt (siehe Abbildungen 2 und 3).

Zusammenfassend ist der Ablauf eines kompletten Messtages in Abbildung 4 veranschaulicht.

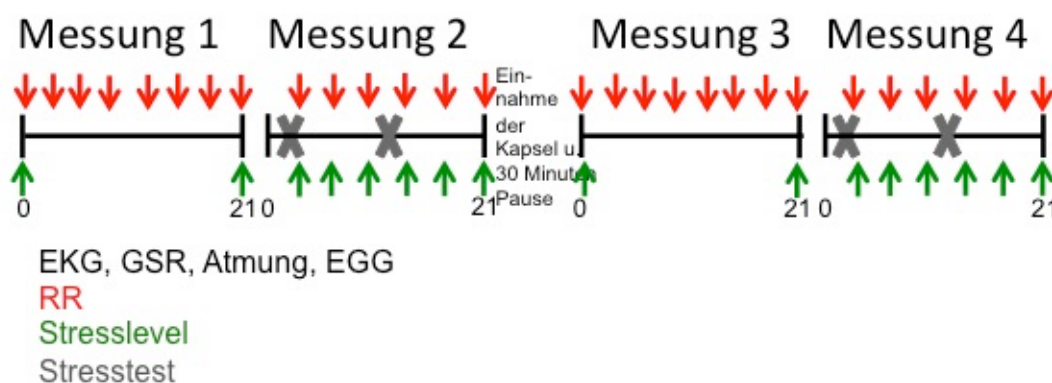


Abbildung 4: Übersicht über einen Versuchstag

3.11 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die statistische Analyse der Messdaten wurde mit Hilfe des Programms SPSS (IBM SPSS Statistics Version 22) durchgeführt. Die Parameter wurden mittels des Kolmogorow-Smirnow-Tests auf eine Normalverteilung untersucht. Für die normalverteilten Parameter wurden für jeden Parameter und für jeden Messtag jeweils zwei einfaktorielle Messwiederholungs-Varianzanalysen (ANOVA, „analysis of variance“) durchgeführt. Um die beiden korrespondierenden Messungen vor und nach der Intervention miteinander zu vergleichen, wurden separate ANOVAs für die Ruhemessungen (Mittelwerte der Messungen 1 und 3) und für die Stressmessungen (Mittelwerte der Messung 2 und 4) erstellt. Nicht normalverteilte Messwerte wurden mit Hilfe von nicht-parametrischen Tests (Mann-Whitney-U-Test) ausgewertet.

4. ERGEBNISSE

4.1 EINGESCHLOSSENE PROBANDEN

Insgesamt nahmen 21 Probanden (13 Männer, 8 Frauen) im Alter von 20 bis 35 Jahren (Mittelwert [MW] 24,6; Standardabweichung [SD] $\pm 4,1$) mit einem durchschnittlichen BMI von 23,7 ($\pm 4,54$ SD) an der Studie teil. Weder die Geschlechterverteilung noch das mittlere Alter zeigten signifikante Gruppenunterschiede (Tabelle 2). Es gab keine Studienabbrüche.

Tabelle 2: Gruppen- und Altersverteilung der Studienprobandinnen und -probanden auf die Koffein- und die Placebogruppe

	Koffeingruppe n= 10	Placebogruppe n= 11	p-Wert
Geschlecht (weiblich/männlich)	5/5	3/8	0,647 (Chi-Quadrat-Test)
Alter (Jahre; MW \pm SD)	23,4 \pm 3,5	25,6 \pm 4,5	0,141 (t-Test)
durchschnittlicher Beginn der Mes- sungen (Uhrzeit; MW \pm SD)	12:25 \pm 2,38	12:00 \pm 3,20	0,153 (t-Test)

4.2 ERGEBNISSE DER EINZELNEN ZIELPARAMETER

4.2.1 Einschätzung von Neuartigkeit, Geschmack und Geruch der grünen Erdbeermilch sowie der Erwartung

In Abbildung 5 und Tabelle 3 sind die subjektiven Bewertungen der Neuartigkeit des Geschmacks der grünen Erdbeermilch durch die Probanden beider Versuchsgruppen zusammengefasst. Die Neuartigkeit des neutralen Reizes wurde am 1. Messtag mit durchschnittlich 7,1 \pm 2,6 Punkten (MW \pm SD) bewertet und nahm an den folgenden Messtagen über alle Probanden hinweg signifikant ab (Chi-Quadrat= 20,9; p-Wert $<0,001$). Ein Unterschied zwischen den Gruppen bestand an keinem der Tage (Mann-Whitney-U-Test, alle p-Werte $>0,4$).

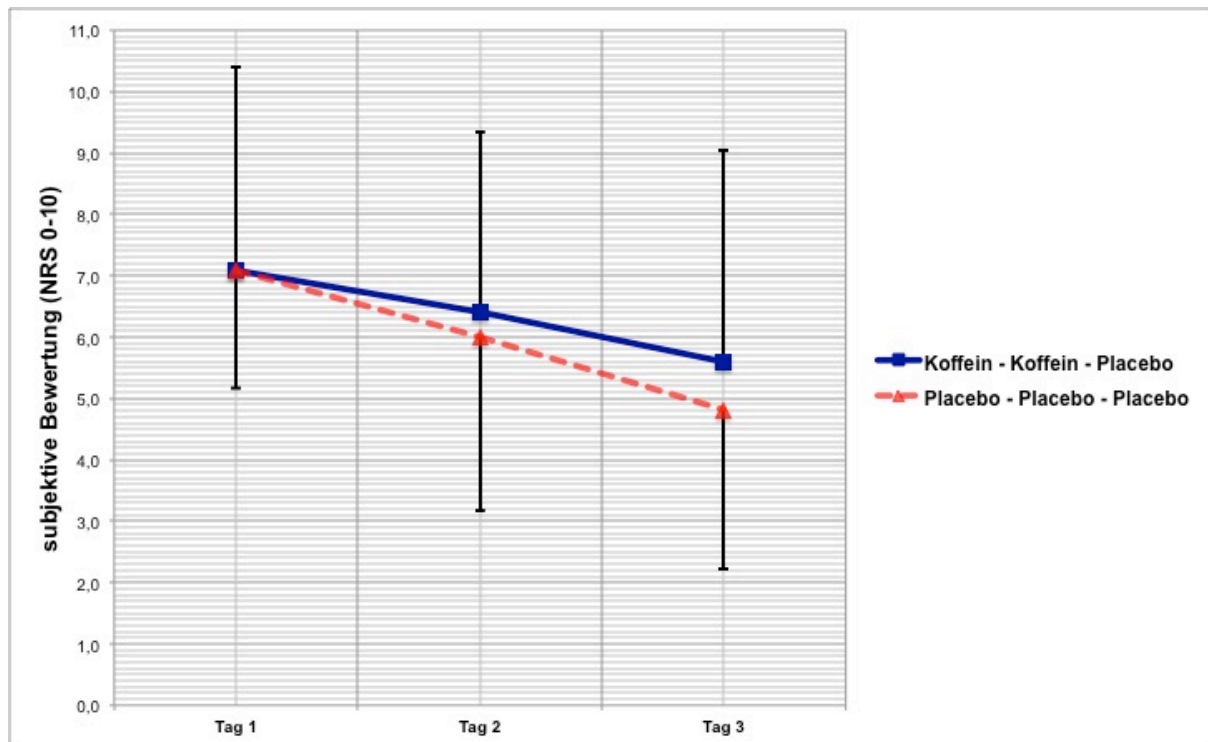


Abbildung 5: Subjektive Bewertung der Neuartigkeit des Geschmacks der grünen Erdbeermilch in der Koffein- und der Placebogruppe über alle drei Messtage hinweg (Mittelwerte \pm SD). Die subjektive Bewertung konnte von 0 bis 10 erfolgen, wobei „0“ „überhaupt nicht neuartig“ und „10“ „extrem neuartig“ bedeutet.

Tabelle 3: Subjektive Bewertung der Neuartigkeit des Geschmacks der grünen Erdbeermilch in der Koffein- und der Placebogruppe über alle drei Messtage hinweg

	Koffeingruppe		Placebogruppe	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
Tag 1	7,1	$\pm 3,3$	7,1	$\pm 1,9$
Tag 2	6,4	$\pm 3,0$	6,0	$\pm 2,8$
Tag 3	5,6	$\pm 3,4$	4,8	$\pm 2,6$

Abbildung 6 und Tabelle 4 zeigen die Ergebnisse für die Bewertung des Geschmacks der grünen Erdbeermilch durch die Probanden beider Versuchsgruppen. Die statistische Auswertung ergab, dass die positive Bewertung des Geschmacks der grünen Milch über die drei Messtage hinweg in der Gesamtgruppe signifikant abnahm (Chi-Quadrat= 7,6, $p = 0,022$). Separate Auswertungen für die Gruppen ergaben eine signifikante Abnahme in der Koffeingruppe (Chi-Quadrat= 7,2, $p = 0,026$) aber nicht in der Placebogruppe (Chi-Quadrat= 1,9, $p = 0,4$). Ein signifikanter Gruppenunterschied zeigte sich an keinem Messtag (Mann-Whitney-U-Test, Messtag 1: $p = 0,173$, Messtag 2: $p = 0,605$, Messtag 3: $p = 0,605$).

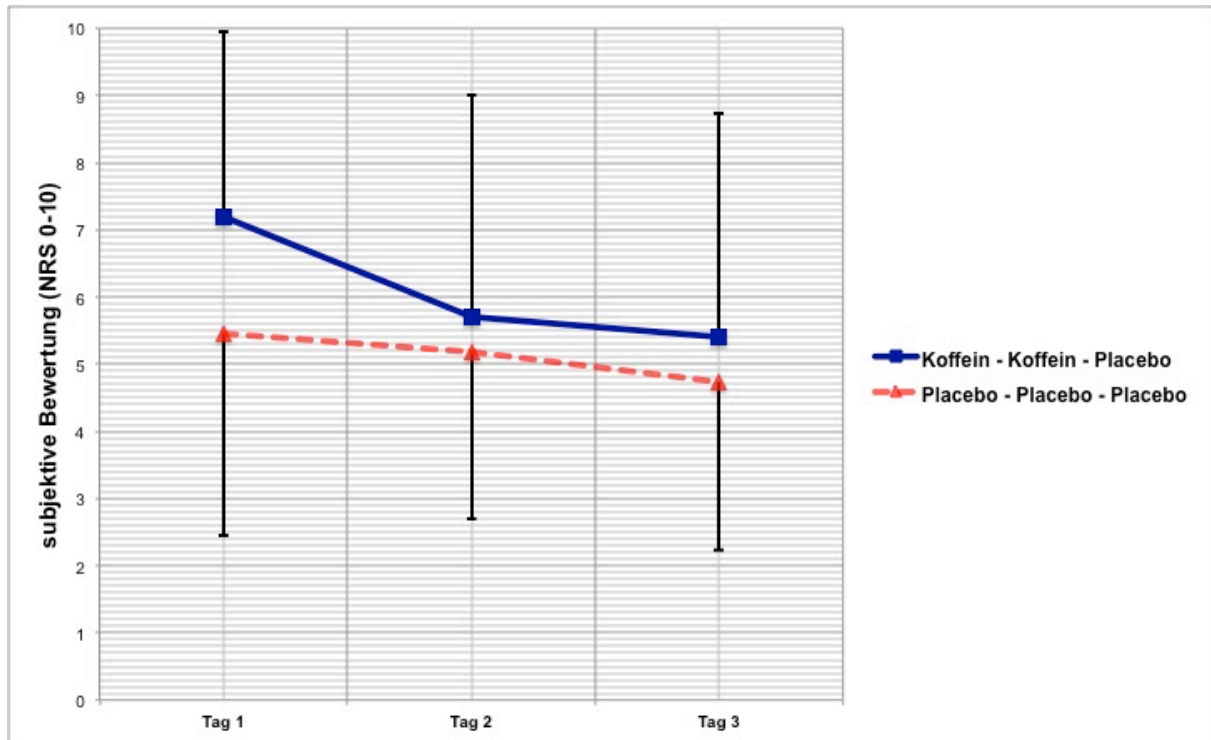


Abbildung 6: Subjektive Bewertung des Geschmacks der grünen Erdbeermilch in der Koffein- und der Placebogruppe über alle drei Messtage hinweg (Mittelwerte \pm SD). Die subjektive Bewertung konnte von 0 bis 10 erfolgen, wobei „0“ „überhaupt nicht unangenehm“ und „10“ „extrem unangenehm“ bedeutet.

Tabelle 4: Subjektive Bewertung des Geschmacks der grünen Erdbeermilch in der Koffein- und der Placebogruppe über alle drei Messtage hinweg

	Koffeingruppe		Placebogruppe	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
Tag 1	7,2	±2,7	5,5	±3,0
Tag 2	5,7	±3,3	5,2	±2,5
Tag 3	5,4	±3,3	4,7	±2,5

Die statistische Auswertung der in Abbildung 7 und Tabelle 5 zusammengefassten Bewertungen des Geruchs der grünen Milch ergab weder signifikante Änderungen über die Zeit (Gesamtgruppe, Chi-Quadrat= 0,1, $p= 0,953$; Koffeingruppe, Chi-Quadrat= 1,8, $p= 0,4$; Placebogruppe, Chi-Quadrat= 2,1, $p= 0,4$) noch signifikante Gruppenunterschiede an den einzelnen Messtagen (Mann-Whitney-U-Test, Tag 1: $p= 0,22$, Tag 2: $p= 0,34$; Tag 3: $p= 0,51$).

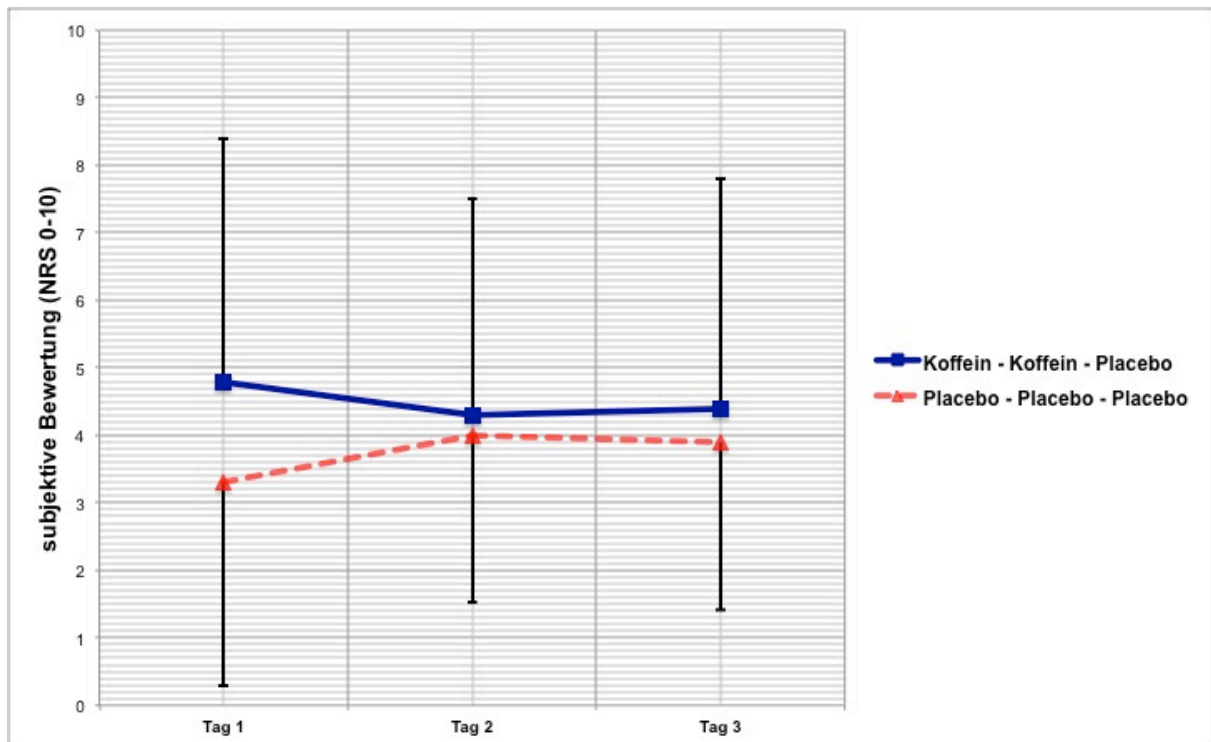


Abbildung 7: Subjektive Bewertung des Geruchs der grünen Erdbeermilch in der Koffein- und der Placebogruppe über alle drei Messtage hinweg (Mittelwerte \pm SD). Die subjektive Bewertung konnte von 0 bis 10 erfolgen, wobei „0“ „überhaupt nicht unangenehm“ und „10“ „extrem unangenehm“ bedeutet.

Tabelle 5: Subjektive Bewertung des Geruchs der grünen Milch in der Koffein- und Placebogruppe über alle drei Messtage hinweg

	Koffeingruppe		Placebogruppe	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
Tag 1	4,8	$\pm 3,6$	3,3	$\pm 2,5$
Tag 2	4,3	$\pm 3,2$	4,0	$\pm 2,5$
Tag 3	4,4	$\pm 3,4$	3,9	$\pm 2,4$

Somit zeigten sich in der Bewertung von Neuartigkeit, Geschmack und Geruch des konditionierten Stimulus keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

4.2.2 Subjektive Erwartung eines blutdrucksteigernden Effekts

Die mittleren Erwartungen eines blutdrucksteigernden Effekts nach der Kapseleinnahme sind in Abbildung 8 und Tabelle 6 zu sehen. Die statistische Auswertung zeigte weder signifikante Änderungen über die Zeit (Koffeingruppe, Chi-Quadrat= 1,4, $p= 0,4$; Placebogruppe, Chi-Quadrat= 1,6, $p= 0,3$) noch signifikante Gruppenunterschiede an einem der drei Messtage (Mann-Whitney-U-Test, Tag 1: $p= 1,7$, Tag 2: $p= 2,1$, Tag 3: $p= 0,8$).

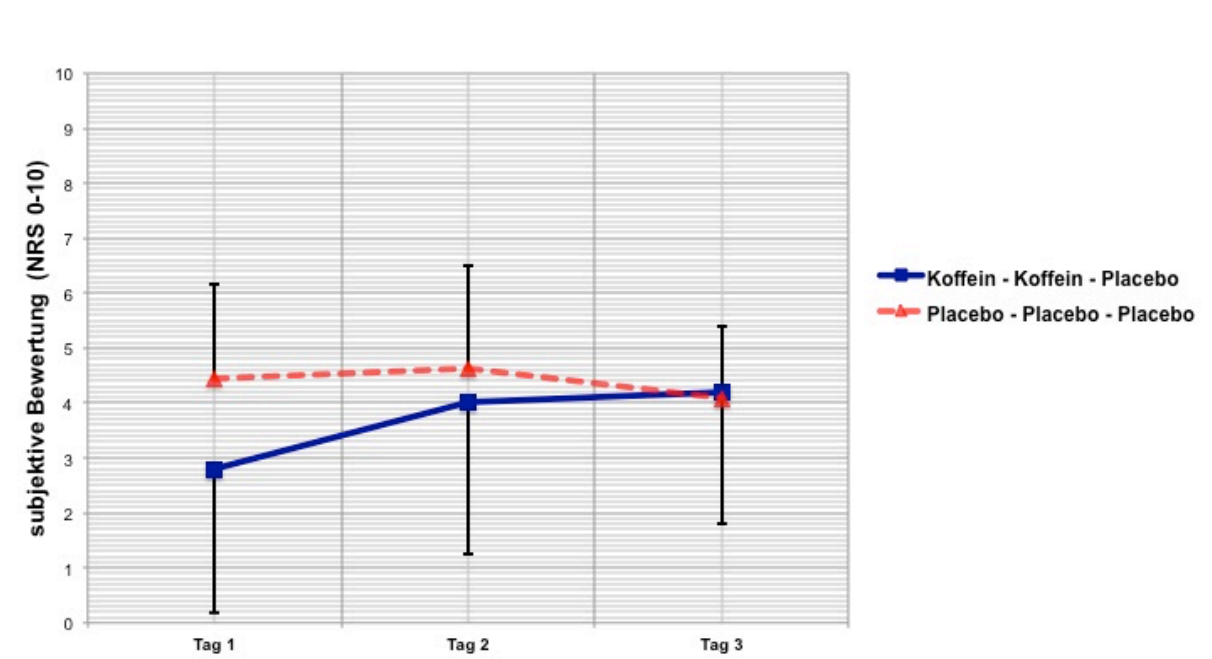


Abbildung 8: Gemittelte Angaben zur Erwartung eines blutdrucksteigernden Effekts der Intervention in der Koffein- und Placebogruppe an den drei Messtagen (Mittelwerte \pm SD). Die subjektive Bewertung reicht von 0 bis 10, wobei „0“ „kein blutdrucksteigernder Effekt“ und „10“ „extrem starker blutdrucksteigernder Effekt“ bedeutet.

Tabelle 6: Subjektive Angaben zur Erwartung eines blutdrucksteigernden Effekts der Intervention in der Koffein- und Placebogruppe an den drei Messtagen

	Koffeingruppe		Placebogruppe	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
Tag 1	2,8	±2,6	4,5	±1,7
Tag 2	4,0	±2,7	4,6	±1,9
Tag 3	4,2	±2,4	4,1	±1,3

4.2.3 Subjektive Einschätzung des Kapselinhalts

Die Tabellen 7 (Messtag 1), 8 (Messtag 2) und 9 (Messtag 3) zeigen die Antworten der Probanden auf die Frage nach dem vermuteten Kapselinhalt am Ende eines jeden Messtages. Hierbei zeigte sich an keinem der Tage eine Gruppendifferenz in der Einschätzung, Koffein oder Placebo erhalten zu haben (exakter Test nach Fisher: $p = 0,241$ für Tag 1; $p = 0,659$ für Tag 2; $p = 0,476$ für Tag 3). Die Verblindung wurde also aufrecht erhalten.

Tabelle 7: Subjektive Einschätzung zum vermuteten Kapselinhalt in der Koffein- und der Placebogruppe am Ende von Messtag 1

	Koffeingruppe		Placebogruppe	
Kapselinhalt	Koffein	Placebo	Koffein	Placebo
Vermuteter Kapselinhalt	2	8	0	11

Tabelle 8: Subjektive Einschätzung zum vermuteten Kapselinhalt in der Koffein- und der Placebogruppe am Ende von Messtag 2

	Koffeingruppe		Placebogruppe	
Kapselinhalt	Koffein	Placebo	Koffein	Placebo
Vermuteter Kapselinhalt	3	7	3	8

Tabelle 9: Subjektive Einschätzung zum vermuteten Kapselinhalt in der Koffein- und der Placebogruppe am Ende von Messtag 3

	Koffeingruppe		Placebogruppe	
Kapselinhalt	Koffein	Placebo	Koffein	Placebo
Vermuteter Kapselinhalt	0	10	2	9

4.2.4 Subjektiv empfundener Stress

In den Abbildungen 9, 10, und 11 sind die gemittelten subjektiven Stresslevel der Probanden in der Koffein- und der Placebogruppe über die drei Messtage hinweg dargestellt. Bei Betrachtung von Abbildung 9 für den 1. Messtag fällt auf, dass die Stresslevel in der Placebogruppe fast durchgehend über denen der Koffeingruppe lagen.

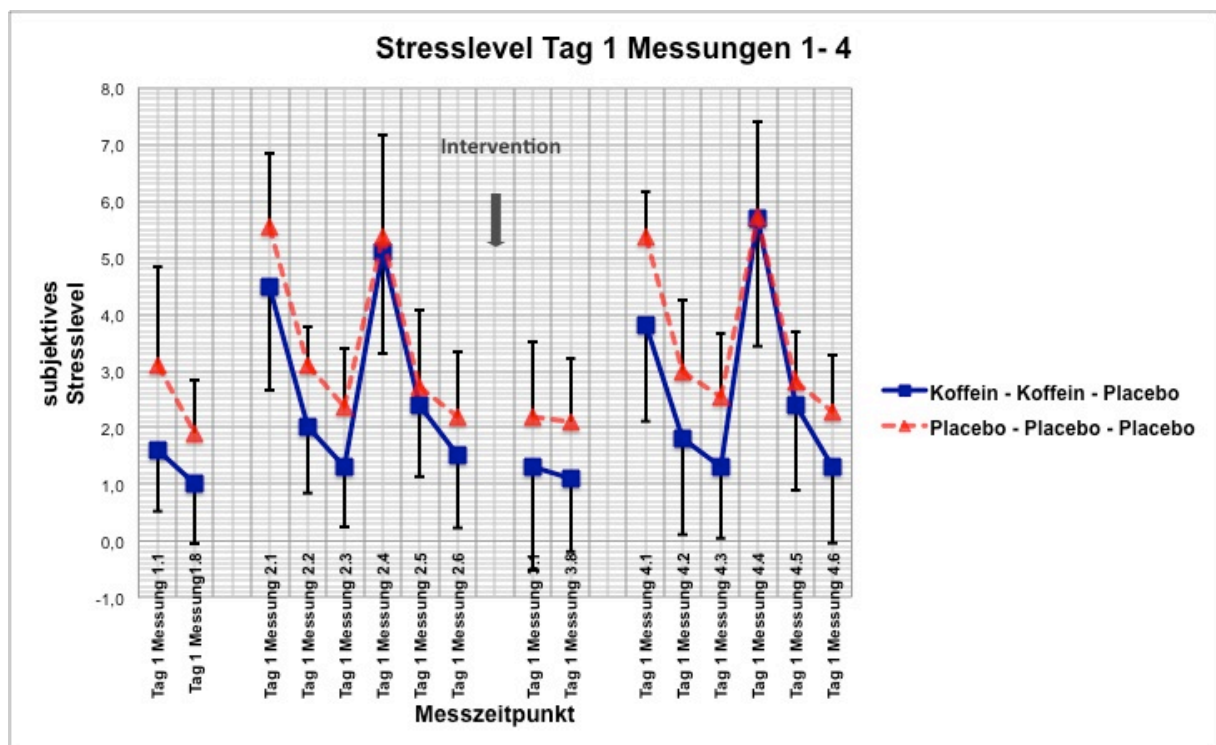


Abbildung 9: Subjektive Stresslevel beider Versuchsgruppen während der Messungen am 1. Messtag (Mittelwerte \pm SD). Der Pfeil markiert den Zeitpunkt der Kapseleinnahme.

In Tabelle 10 sind die Mittelwerte der Stresslevel während der vier Messungen des 1. Messtags für die beiden Versuchsgruppen zusammengefasst. Die statistische Auswertung ergab für Messung 1 signifikante Gruppenunterschiede und für die Messungen 2 bis 4 statistische Trends zur Signifikanz. Somit zeigte die Koffeingruppe vor der Intervention niedrigere Stresswerte als die Placebogruppe. Bei den Folgemessungen blieb dieser Trend erhalten.

Tabelle 10: Gemittelte Stresslevel in der Koffein- und Placebogruppe am 1. Messtag

	Koffeingruppe		Placebogruppe		p-Wert (Mann-Whitney-U-Test)
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
Tag 1 Messung 1	1,3	\pm 1,1	2,5	\pm 1,4	0,024
Tag 1 Messung 2	2,8	\pm 1,4	3,5	\pm 1,2	0,099
Tag 1 Messung 3	1,2	\pm 1,6	2,1	\pm 1,2	0,072
Tag 1 Messung 4	2,7	\pm 1,6	3,6	\pm 1,1	0,051

Auch an Messtag 2 lagen die Stresslevel der Placebogruppe fast durchgehend über denen der Koffeingruppe (Abbildung 10).

Jedoch zeigten die Mittelwerte der vier Messungen keine signifikante Gruppenunterschiede, wenngleich statistische Trends zur Signifikanz vorlagen (Tabelle 11).

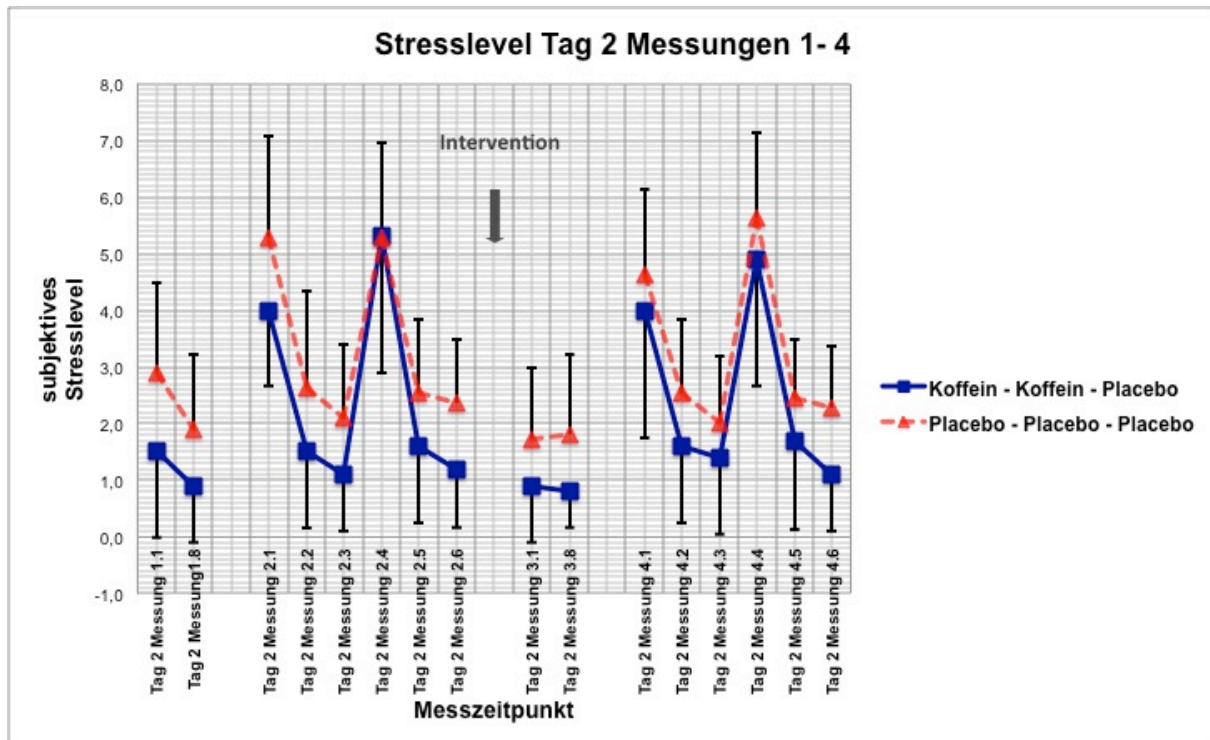


Abbildung 10: Subjektive Stresslevel beider Versuchsgruppen während der Messungen am 2. Messtag (Mittelwerte \pm SD). Der Pfeil markiert den Zeitpunkt der Kapseleinnahme.

Tabelle 11: Gemittelte Stresslevel in der Koffein- und Placebogruppe am 2. Messtag

	Koffeingruppe		Placebogruppe		p-Wert (Mann-Whitney-U-Test)
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
Tag 2 Messung 1	1,2	\pm 1,3	2,4	\pm 1,4	0,051
Tag 2 Messung 2	2,5	\pm 1,4	3,4	\pm 1,5	0,099
Tag 2 Messung 3	0,9	\pm 0,8	1,8	\pm 1,3	0,085
Tag 2 Messung 4	2,5	\pm 1,6	3,3	\pm 1,3	0,051

Beim Vergleich der subjektiven Stresslevel an Messtag 3 (Abbildung 11) während der vier Messungen konnten ebenfalls keine signifikanten Gruppenunterschiede festgestellt werden (Tabelle 12).

Lediglich in der zweiten Ruhemessung (Messung 3) zeigte erneut die Placebogruppe etwas höhere Stresswerte als die Koffeingruppe ($p = 0,072$).

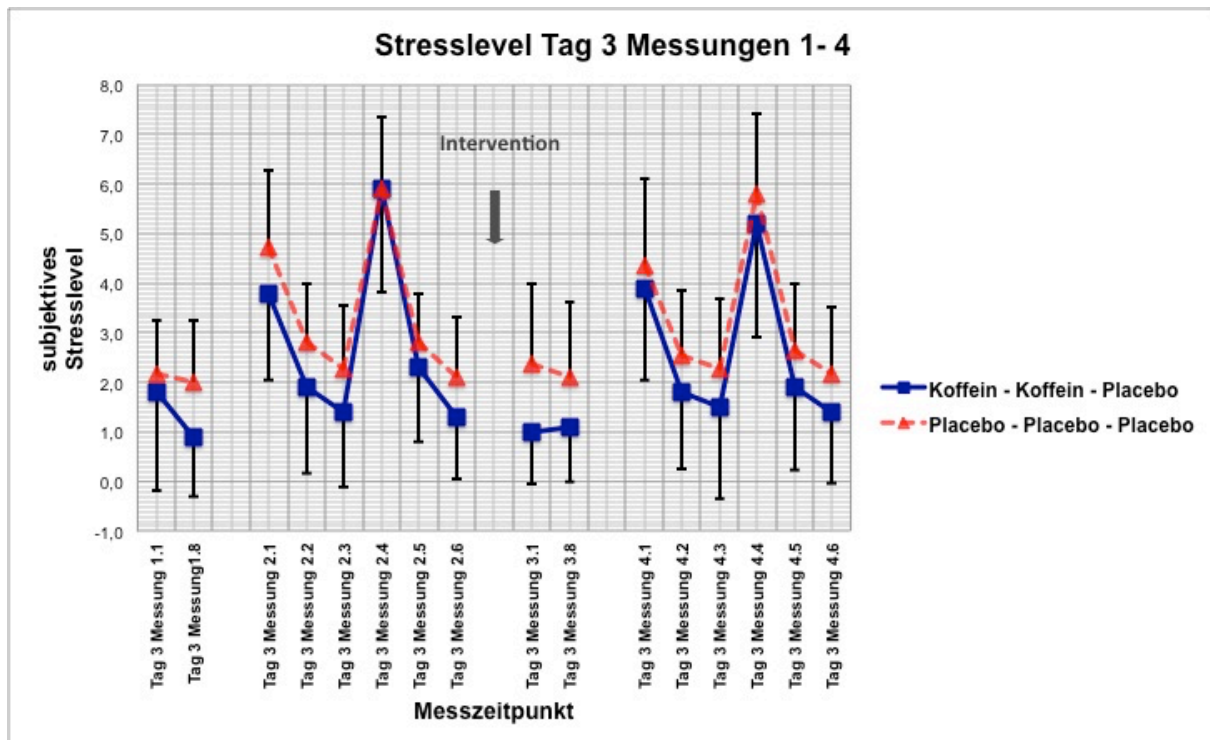


Abbildung 11: Subjektive Stresslevel beider Versuchsgruppen während der Messungen am 3. Messtag (Mittelwerte \pm SD). Der Pfeil markiert den Zeitpunkt der Kapseleinnahme.

Tabelle 12: Gemittelte Stresslevel in der Koffein- und Placebogruppe am 3. Messtag

	Koffeingruppe		Placebogruppe		p-Wert (Mann-Whitney-U-Test)
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
Tag 3 Messung 1	1,4	$\pm 1,6$	2,1	$\pm 1,2$	0,223
Tag 3 Messung 2	2,8	$\pm 1,6$	3,4	$\pm 1,3$	0,152
Tag 3 Messung 3	1,1	$\pm 1,1$	2,2	$\pm 1,6$	0,072
Tag 3 Messung 4	2,6	$\pm 1,8$	3,3	$\pm 1,5$	0,114

Die Abbildungen 12 und 13 zeigen die sog. Prä-Post-Änderungen der Stresslevel. In Abbildung 12 sind hierbei die Prä-Post-Änderungen für die Ruhemessungen (Messung 3 minus Messung 1) abgebildet, wohingegen Abbildung 13 die Prä-Post-Änderungen für die Stressmessungen (Messung 4 minus Messung 2) darstellt.

In der Koffeingruppe zeigen die Prä-Post-Änderungen an allen drei Tagen negative Werte, was bedeutet, dass die subjektiven Stresslevel im Durchschnitt in Messung 1 vor der Intervention höher waren als in Messung 3 nach der Intervention (s. Abbildung 12). Ein ähnliches Bild zeigt sich für die Werte der Placebogruppe. Jedoch war hier die Prä-Post-Änderung der Ruhemessungen an Tag 3 positiv. Das bedeutet, dass die subjektiven Stresslevel in Messung 3 größer waren als in Messung 1. In der Varianzanalyse zeigte sich weder ein signifikanter Haupteffekt für „Messtag“ ($F_{\text{day}}(2,38) = 1,5$, $p = 0,237$) noch ein signifikanter Haupteffekt für „Gruppe“ ($F_{\text{group}}(1,19) = 0,0$, $p = 0,879$), noch eine signifikante Interaktion zwischen „Messtag“ und „Gruppe“ ($F_{\text{int}}(2,38) = 1,5$, $p = 0,246$).

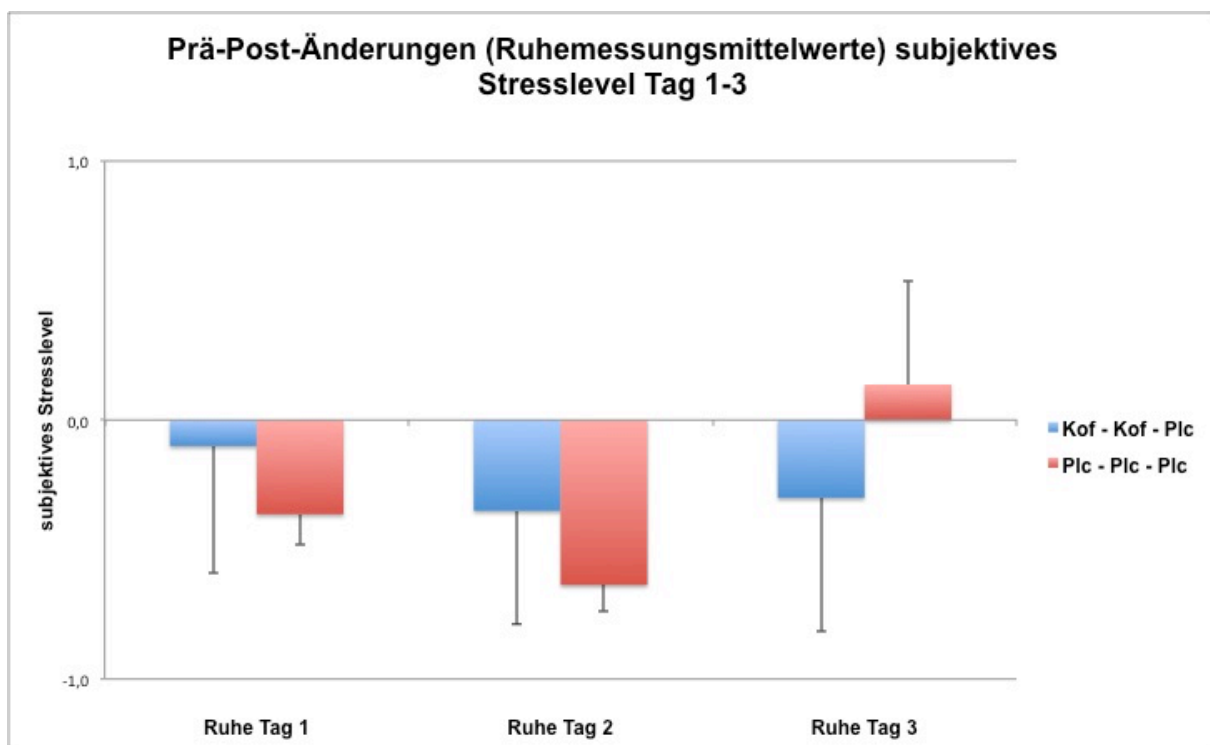


Abbildung 12: Prä-Post-Änderungen der gemittelten Stresslevel während der Ruhemessungen (Mittelwerte Messung 3 – Mittelwerte Messung 1) an den drei Messtagen (Mittelwerte \pm SD)

Während der Stressmessungen ergab die Auswertung für die Prä-Post-Änderungen der subjektiven Stresslevel an allen drei Messtagen für beide Gruppen vergleichbare Werte (Abbildung 13; $F_{\text{day}}(2,38) = 0,3$, $p = 0,734$), $F_{\text{group}}(1,19) = 1,884$, $F_{\text{int}}(2,38) = 0,3$, $p = 0,761$). Zusammenfassend zeigten sich weder Effekte einer Konditionierung noch von Koffein auf das subjektive Stresslevel.

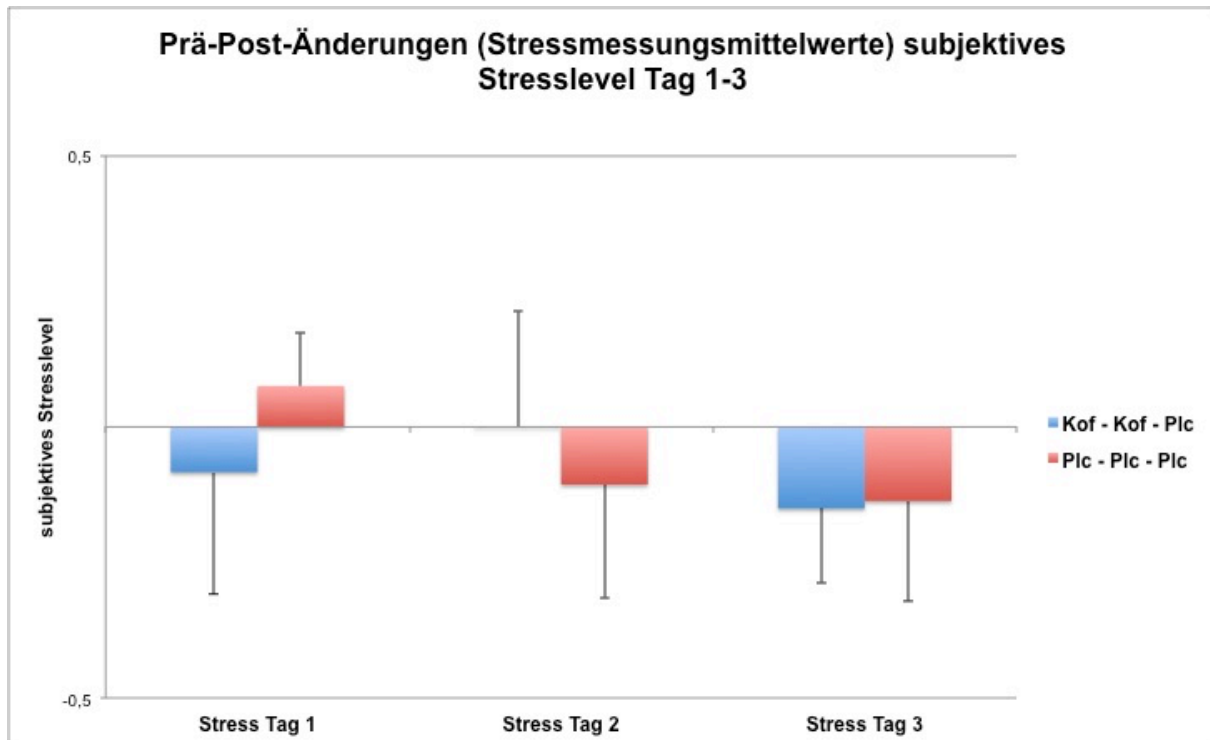


Abbildung 13: Prä-Post-Änderungen der gemittelten Stresslevel während der Stressmessungen (Mittelwerte Messung 4 – Mittelwerte Messung 2) an den drei Messtagen (Mittelwerte \pm SD)

4.2.5 Systolischer Blutdruck

In den Abbildungen 14, 15 und 16 sind die Verläufe des systolischen Blutdrucks in der Koffein- und der Placebogruppe über die vier Messungen der drei Messtage veranschaulicht. Ferner wurde der Zeitpunkt der Intervention in der Abbildung markiert. Die an dieser Stelle angeführten Werte sind die mittleren systolischen Blutdruckwerte mit Standardabweichungen zu den einzelnen Messzeitpunkten.

Deutlich zu erkennen sind an allen drei Messtagen die Stressmessungen (Messungen 2 und 4) an ihren im Vergleich zu den Ruhemessungen erhöhten Werten. Vor allem die Messungen unmittelbar nach dem kognitiven bzw. physischen Stresstest imponieren hierbei mit deutlich höheren Werten (Abbildung 14).

An Messtag 1 fällt auf, dass der systolische Blutdruck während der Messungen 1 und 2 in der Koffeingruppe fast durchgehend niedriger war als in der Placebogruppe, während sich die Werte nach der Intervention angleichen (Abbildung 14).

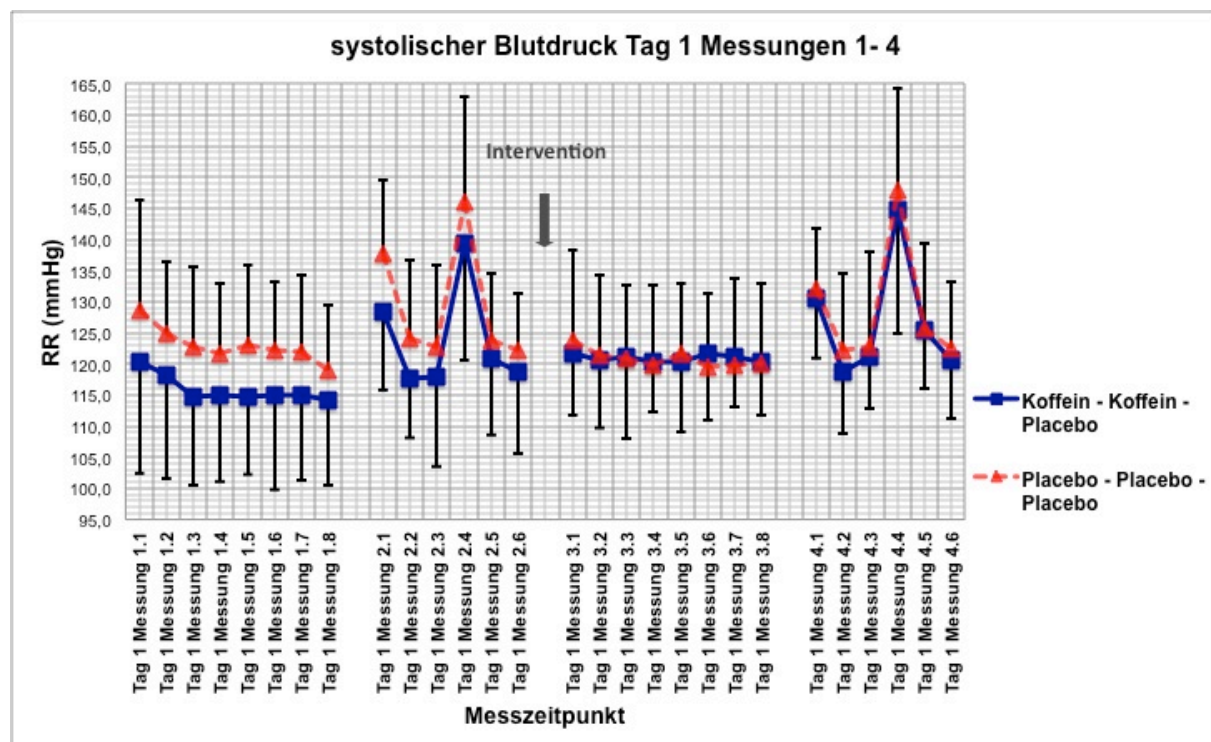


Abbildung 14: Systolischer Blutdruck in beiden Versuchsgruppen während der vier Messungen am 1. Messtag (Mittelwerte \pm SD). Der Pfeil markiert den Zeitpunkt der Kapsleinnahme.

Von der ersten zur zweiten Ruhemessung an Messtag 1 stiegen die Werte in der Koffeingruppe im Durchschnitt um $5,0 \pm 4,7$ mmHg an, während sie in der Placebogruppe um $2,1 \pm 0,2$ mmHg absanken (Tabelle 10). Die Varianzanalyse ergab eine signifikante In-

Interaktion zwischen den Faktoren „Gruppe“ und „Messung“ ($F_{\text{int}}(1,19) = 4,9$; $p = 0,039$). Post-hoc Tests bestätigten eine signifikante Zunahme des durchschnittlichen systolischen Blutdrucks nach der Kapsleinnahme in der Koffeingruppe ($F_{\text{prepost}}(1,9) = 6,0$, $p = 0,037$), während in der Placebogruppe keine signifikante Änderung stattfand ($F_{\text{prepost}}(1,10) = 0,8$, $p = 0,403$). Der Gruppenunterschied vor der Intervention war nicht signifikant ($F_{\text{group}}(1,19) = 1,5$, $p = 0,234$).

Die ANOVA für die systolischen Blutdruckwerte während der Stressmessungen 2 und 4 ergab keine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren „Gruppe“ und „Messung“ ($F_{\text{int}}(1,19) = 2,6$; $p = 0,127$). Der Gruppenunterschied vor der Intervention war nicht signifikant ($F_{\text{group}}(1,19) = 1,2$, $p = 0,279$). Von der ersten zur zweiten Stressmessung stiegen die Werte in der Koffeingruppe um $3,1 \pm 2,4$ mmHg an, wohingegen sie in der Placebogruppe um $0,6 \pm 0,7$ mmHg abfielen (s. Tabelle 13).

Tabelle 13: Gemittelte systolische Blutdruckwerte der vier Messungen in der Koffein- und der Placebogruppe an Messtag 1

	Koffeingruppe		Placebogruppe	
	Mittelwert [mmHg]	SD	Mittelwert [mmHg]	SD
Tag 1 Messung 1	115,9	$\pm 14,8$	123,0	$\pm 12,5$
Tag 1 Messung 2	123,8	$\pm 13,5$	129,4	$\pm 12,4$
Tag 1 Messung 3	120,9	$\pm 10,1$	120,9	$\pm 12,7$
Tag 1 Messung 4	126,9	$\pm 11,1$	128,8	$\pm 13,1$

An Messtag 2 lagen die Messwerte für den systolischen Blutdruck in der Placebogruppe durchgehend oberhalb derer der Koffeingruppe, ein Effekt von Koffein war nicht zu ersehen (Abbildung 15).

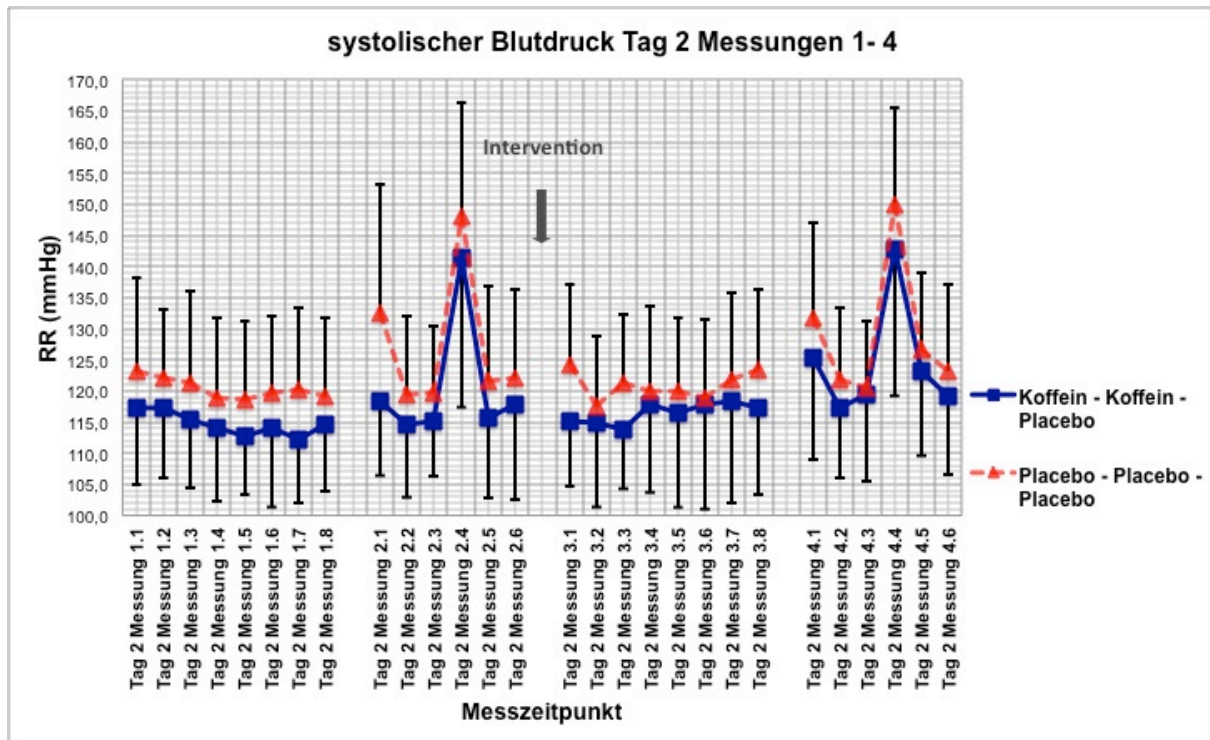


Abbildung 15: Systolischer Blutdruck in beiden Versuchsgruppen während der Messungen am 2. Messtag (Mittelwerte \pm SD). Der Pfeil markiert den Zeitpunkt der Kapsleinnahme.

Während der Ruhemessung vor der Intervention (Messung 1) waren die systolischen Blutdruckwerte in der Placebogruppe im Durchschnitt um $0,5 \pm 0,6$ mmHg niedriger als nach der Intervention (Messung 3), in der Koffeingruppe hingegen nahmen die Werte um $1,8 \pm 2,5$ mmHg zu (Tabelle 14). Die Varianzanalyse ergab keine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren „Gruppe“ und „Messung“ ($F_{\text{int}}(1,19) = 0,816$; $p = 0,378$). Auch der Haupteffekt für „Gruppe“ war nicht signifikant ($F_{\text{group}}(1,19) = 1,0$, $p = 0,338$).

Von der ersten zur zweiten Stressmessung stiegen die Werte in der Koffeingruppe um $4,0 \pm 1,3$ mmHg und in der Placebogruppe um $1,8 \pm 2,1$ mmHg an. Wiederum war die Interaktion zwischen „Gruppe“ und „Messung“ nicht signifikant ($F_{\text{int}}(1,19) = 1,084$; $p = 0,311$). Die ANOVA ergab zudem keinen signifikanten Haupteffekt für „Gruppe“ während der Stressmessungen ($F_{\text{group}}(1,19) = 1,0$, $p = 0,330$).

Tabelle 14: Gemittelte systolische Blutdruckwerte der vier Messungen in der Koffein- und der Placebogruppe an Messtag 2

	Koffeingruppe		Placebogruppe	
	Mittelwert [mmHg]	SD	Mittelwert [mmHg]	SD
Tag 2 Messung 1	114,7	±11,2	120,4	±13,0
Tag 2 Messung 2	120,5	±14,1	127,2	±15,3
Tag 2 Messung 3	116,5	±13,7	120,9	±12,4
Tag 2 Messung 4	124,5	±15,2	129,0	±13,2

An Messtag 3 lagen die Messwerte für den systolischen Blutdruck in der Placebogruppe erneut durchgehend höher als in der Koffeingruppe (Abbildung 16). Während der Ruhemessung vor der Intervention (Messung 1) waren die systolischen Blutdruckwerte in der Placebogruppe im Durchschnitt um $1,0 \pm 0,1$ mmHg niedriger als nach der Intervention (Messung 3). Die Werte der Koffeingruppe nahmen um $1,8 \pm 2,9$ mmHg ab (Tabelle 15). Von der ersten zur zweiten Stressmessung stiegen die Werte in der Koffeingruppe um $1,3 \pm 1,0$ mmHg und in der Placebogruppe um $1,6 \pm 3,1$ mmHg an. Die Varianzanalysen für den systolischen Blutdruck des 3. Messtages ergaben weder für die Ruhemessungen noch für die Stressmessungen signifikante Interaktionen zwischen den Faktoren „Gruppe“ und „Messung“ (Messungen 1 und 3: $F_{\text{int}}(1,19) = 3,073$; $p = 0,096$; Messungen 2 und 4: $F_{\text{int}}(1,19) = 0,024$; $p = 0,878$). Auch die Haupteffekte für „Gruppe“ waren nicht signifikant (Messungen 1 und 3: $F_{\text{group}}(1,19) = 1,8$, $p = 0,200$; Messungen 2 und 4: $F_{\text{group}}(1,19) = 2,2$, $p = 0,151$).

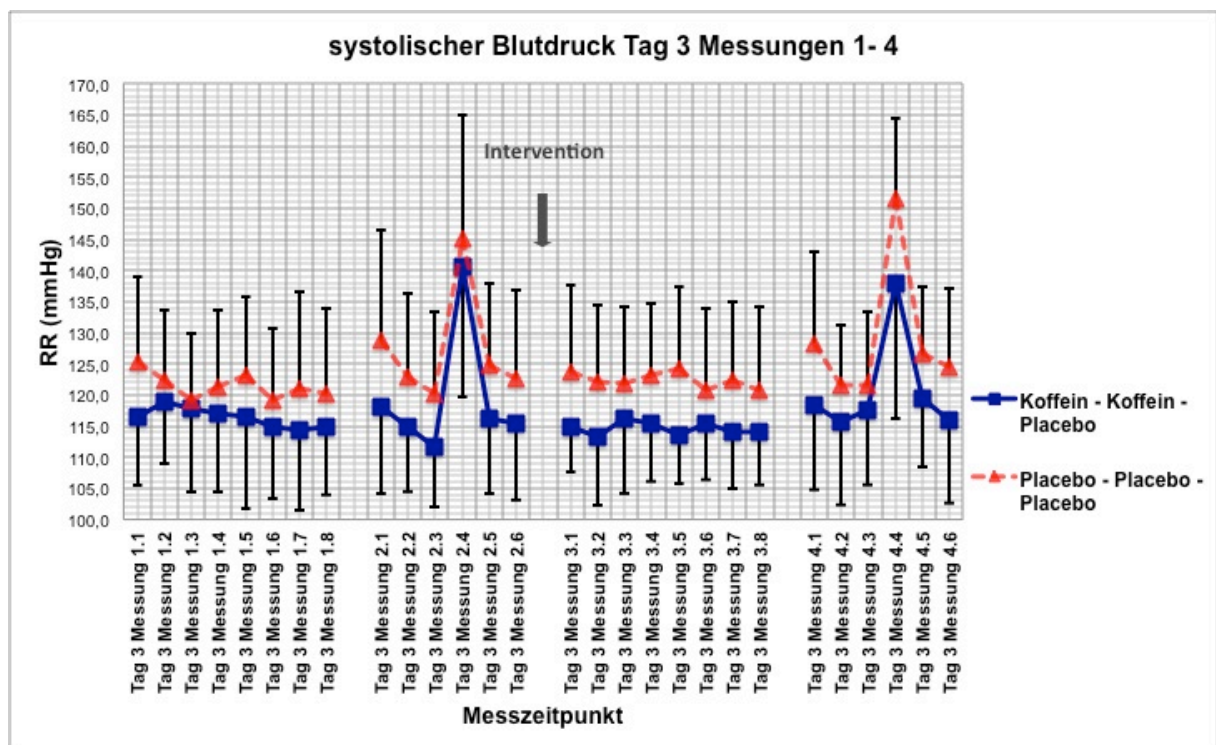


Abbildung 16: Systolischer Blutdruck in beiden Versuchsgruppen während der Messungen am 3. Messtag (Mittelwerte \pm SD). Der Pfeil markiert den Zeitpunkt der Kapseleinnahme.

Tabelle 15: Gemittelte systolische Blutdruckwerte der vier Messungen in der Koffein- und der Placebogruppe an Messtag 3

	Koffeingruppe		Placebogruppe	
	Mittelwert [mmHg]	SD	Mittelwert [mmHg]	SD
Tag 3 Messung 1	116,4	$\pm 12,2$	121,4	$\pm 12,7$
Tag 3 Messung 2	119,5	$\pm 13,2$	127,4	$\pm 15,2$
Tag 3 Messung 3	114,6	$\pm 9,3$	122,4	$\pm 12,8$
Tag 3 Messung 4	120,8	$\pm 14,2$	129,0	$\pm 12,1$

In den Abbildungen 17 und 18 sind die Prä-Post-Änderungen für den systolischen Blutdruck in den beiden Gruppen für die drei Messtage zusammengefasst. Abbildung 17 zeigt hierbei die Prä-Post-Änderungen für die Mittelwerte der Ruhemessungen, während Abbildung 18 die Prä-Post-Änderungen für die Mittelwerte der Stressmessungen darstellt.

Während in der Koffeingruppe die Prä-Post-Änderungen des systolischen Blutdrucks der Ruhemessungen über die drei Messtage hinweg kontinuierlich abnahmen, zeigte sich in der Placebogruppe eine leichte Zunahme (Abbildung 17). Die Varianzanalyse bestätigte eine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren „Gruppe“ und „Messtag“ ($F_{\text{int}}(2,38) = 5,1$, $p = 0,011$). Post-hoc Tests bestätigten eine lineare Abnahme des systolischen Blutdrucks über die 3 Messtage hinweg in der Koffeingruppe ($F_{\text{lintrend}}(1,9) = 9,8$, $p = 0,012$), aber nicht in der Placebogruppe ($F_{\text{lintrend}}(1,10) = 1,6$, $p = 0,236$). Signifikante Gruppenunterschiede der Prä-Post-Änderungen zeigten sich am Messtag 1 ($F_{\text{group}}(1,19) = 4,9$, $p = 0,039$), nicht aber am Messtag 2 ($F_{\text{group}}(1,19) = 0,8$, $p = 0,378$) und am Messtag 3 ($F_{\text{group}}(1,19) = 1,9$, $p = 0,223$).

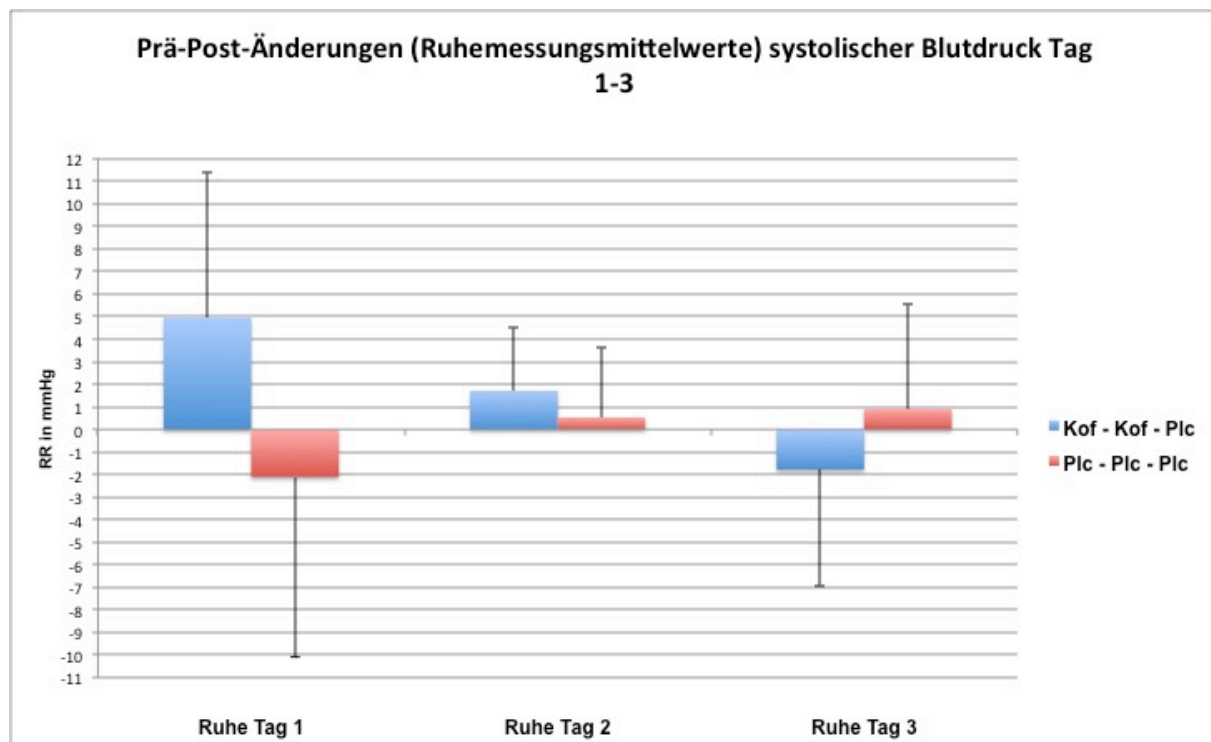


Abbildung 17: Prä-Post-Änderungen der gemittelten systolischen Blutdruckwerte für die Ruhemessungen (Mittelwerte Messung 3 – Mittelwerte Messung 1) an den drei Messtagen (Mittelwerte \pm SD)

Die entsprechende Auswertung der systolischen Blutdruckwerte während der Stressmessungen ergab keine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren „Gruppe“ und „Messtag“ ($F_{\text{int}}(2,38) = 0,9$, $p = 0,402$; siehe Abbildung 18).

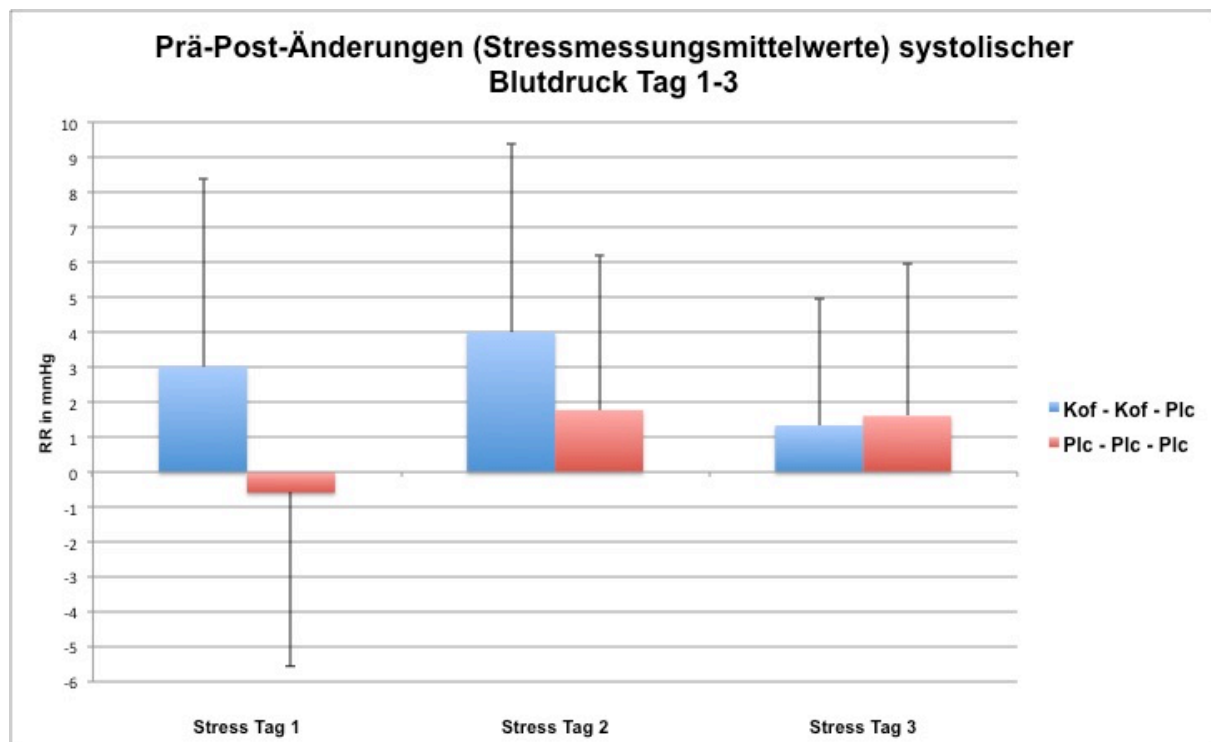


Abbildung 18: Prä-Post-Änderungen der gemittelten systolischen Blutdruckwerte für die Stressmessungen (Mittelwerte Messung 4 – Mittelwerte Messung 2) an den drei Messtagen (Mittelwerte \pm SD)

Da der systolische Blutdruck vor allem unmittelbar nach den Stresstests die größten Anstiege zeigte, wurden diese Werte nochmals separat ausgewertet. Die Abbildungen 19 und 20 zeigen die Änderungen des systolischen Blutdrucks unmittelbar nach den kognitiven (Messungen 2.1 und 4.1) und physischen Stresstests (Messungen 2.4 und 4.4).

Die ANOVA für den systolischen Blutdruck nach den kognitiven Stresstests ergab eine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren „Gruppe“ und „Messung“ ($F(1,19) = 6,7$, $p = 0,017$), die einem linearen Trend folgte. Der Anstieg des systolischen Blutdrucks nahm in der Koffeingruppe im Vergleich zur Placebogruppe von Tag zu Tag ab. Post-hoc Analysen zeigten, dass der systolische Blutdruck in der Koffeingruppe an Tag 1 im Vergleich zur Placebogruppe signifikant anstieg ($F(1,19) = 7,7$, $p = 0,012$), während sich an den Folgetagen kein signifikanter Unterschied mehr zeigte (Tag 2: $F(1,19) = 2,4$, $p = 0,142$; Tag 3: $F(1,19) = 0,1$, $p = 0,812$).

Die Interaktion zwischen „Gruppe“, „Messung“ und „Tag“ war nicht signifikant ($F(2,38)=0,1$, $p=0,383$) (siehe Abbildung 19).

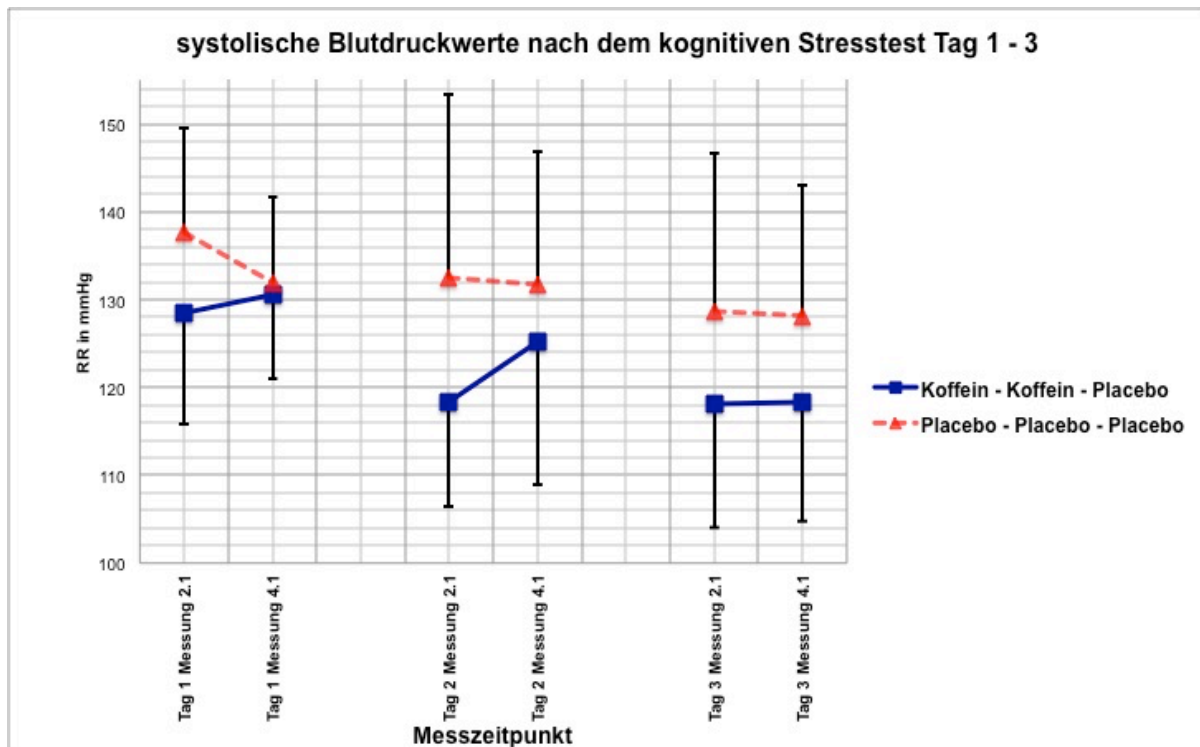


Abbildung 19: Systolische Blutdruckwerte unmittelbar nach den kognitiven Stresstests an den drei Messtagen (Mittelwerte \pm SD)

Die ANOVA für den systolischen Blutdruck nach den physischen Stresstests ergab keine signifikanten Interaktionen (Interaktion zwischen „Gruppe“ und „Messung“: $F(1,19)=0,5$, $p=0,474$; Interaktion zwischen „Gruppe“, „Messung“ und „Tag“: $F(2,38)=1,4$, $p=0,255$) (siehe Abbildung 20).

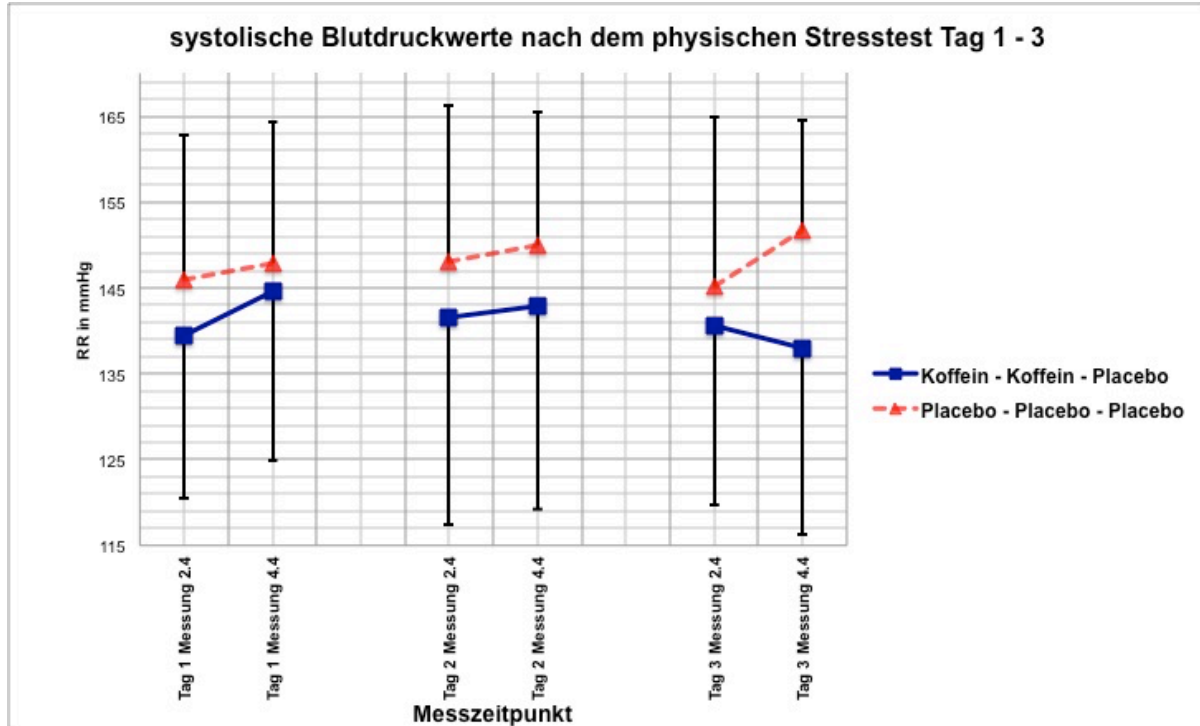


Abbildung 20: Systolische Blutdruckwerte unmittelbar nach den physischen Stresstests an den drei Messtagen (Mittelwerte \pm SD)

4.2.6 Diastolischer Blutdruck

In den Abbildungen 21, 22 und 23 sind die Verläufe des diastolischen Blutdrucks in der Koffein- und der Placebogruppe für die vier Messungen der drei Messtage aufgetragen.

Am 1. Messtag nahmen die diastolischen Blutdruckwerte in der Placebogruppe von der ersten zur zweiten Ruhemessung um $2,8 \pm 2,3$ mmHg ab, während die Werte in der Koffeingruppe um $2,9 \pm 0,9$ mmHg zunahmen. Die Varianzanalyse ergab eine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren „Gruppe“ und „Messung“ ($F_{\text{int}}(1,19) = 8,8$; $p = 0,008$).

Von der ersten zur zweiten Stressmessung stiegen die Werte in der Placebogruppe im Durchschnitt um $0,2 \pm 0,1$ mmHg und in der Koffeingruppe um $4,6 \pm 0,5$ mmHg an (siehe Abbildung 21 und Tabelle 16). Die ANOVA ergab eine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren „Gruppe“ und „Messung“ ($F_{\text{int}}(1,19) = 7,727$; $p = 0,012$).

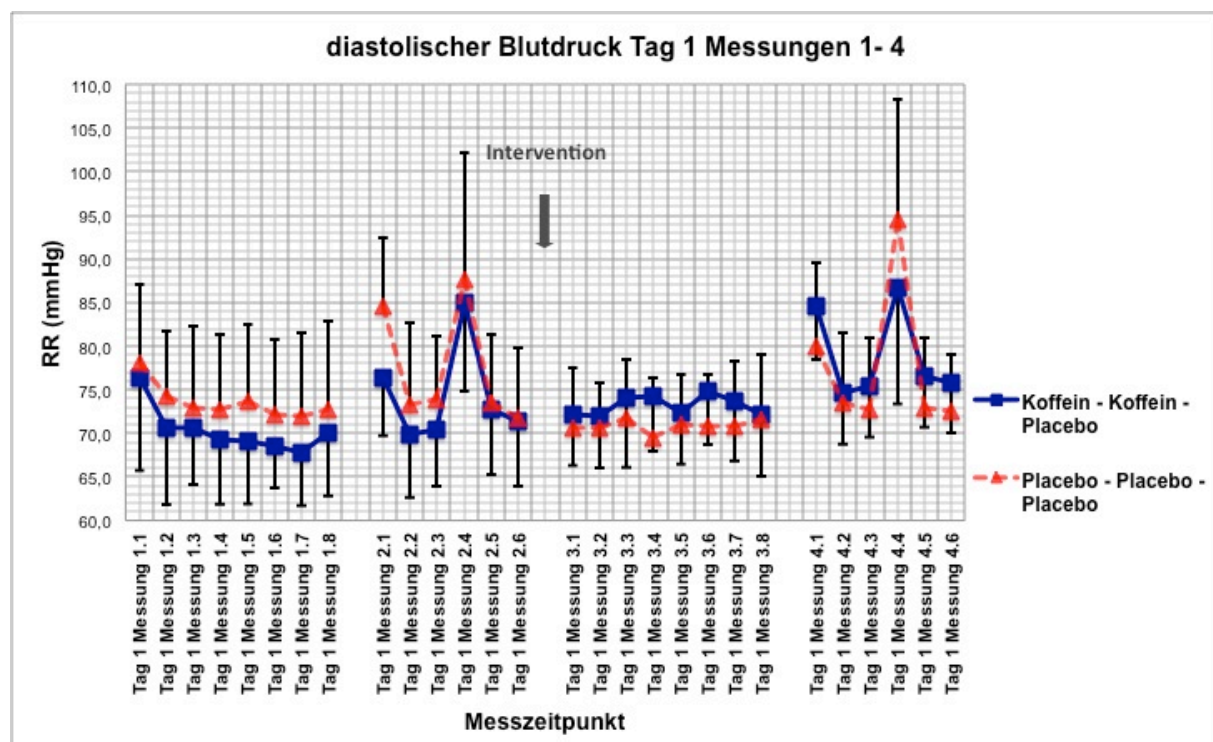


Abbildung 21: Diastolischer Blutdruck in beiden Versuchsgruppen während der Messungen am 1. Messtag (Mittelwerte \pm SD). Der Pfeil markiert den Zeitpunkt der Kapsleinnahme.

Tabelle 16: Gemittelte diastolische Blutdruckwerte der vier Messungen in der Koffein- und der Placebogruppe an Messtag 1

	Koffeingruppe		Placebogruppe	
	Mittelwert [mmHg]	SD	Mittelwert [mmHg]	SD
Tag 1 Messung 1	70,3	±7,4	73,6	±8,9
Tag 1 Messung 2	74,3	±7,6	77,5	±9,1
Tag 1 Messung 3	73,2	±6,5	70,8	±6,6
Tag 1 Messung 4	78,9	±7,1	77,7	±9,1

Am 2. Messtag zeigte sich für den diastolischen Blutdruck während der Ruhemessungen eine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren „Gruppe“ und „Messung“ ($F_{\text{int}}(1,19)= 16,0$; $p= 0,001$). Dabei nahmen die Werte in der Placebogruppe um $1,5 \pm 1,2$ mmHg ab und in der Koffeingruppe um $2,2 \pm 1,5$ mmHg zu. Die entsprechende Auswertung der Stressmessungen ergab keine signifikante Interaktion zwischen „Gruppe“ und „Messzeitpunkt“ ($F_{\text{int}}(1,19)= 1,404$; $p= 0,251$) (siehe hierzu Abbildung 22 und Tabelle 17).

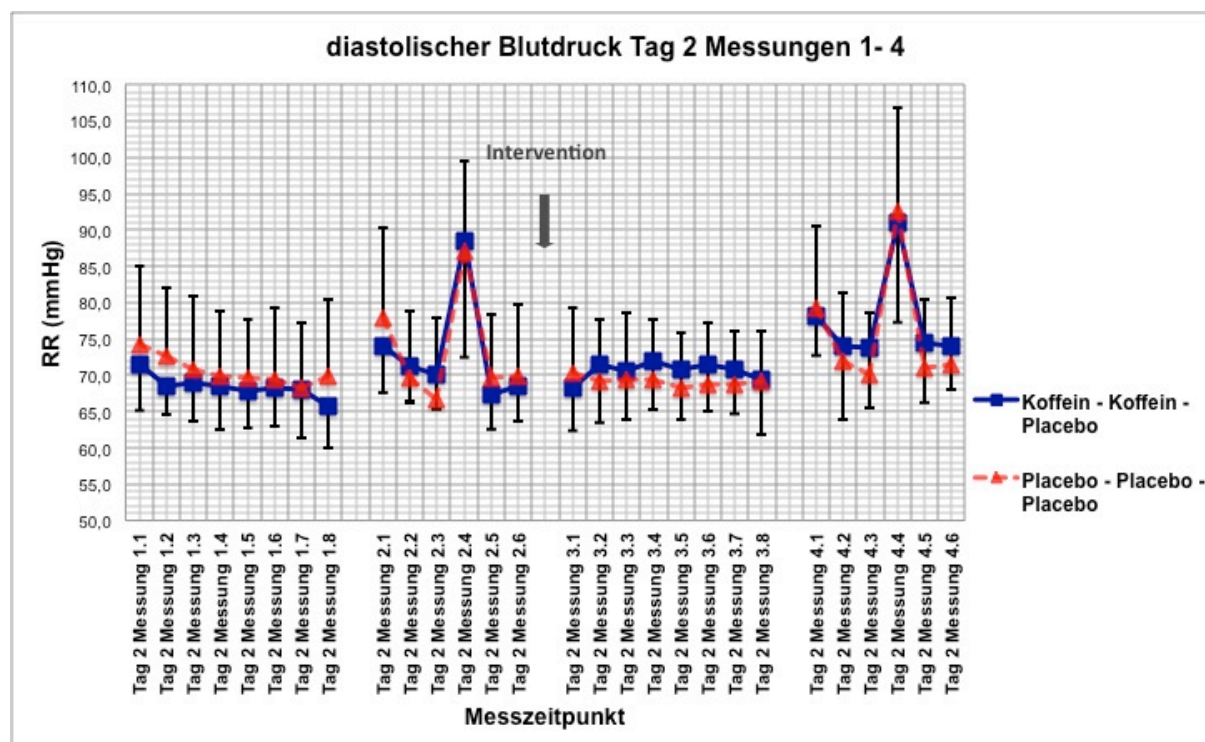


Abbildung 22: Diastolischer Blutdruck in beiden Versuchsgruppen während der Messungen am 2. Messtag (Mittelwerte ±SD). Der Pfeil markiert den Zeitpunkt der Kapsleinnahme.

Tabelle 17: Gemittelte diastolische Blutdruckwerte der vier Messungen in der Koffein- und der Placebogruppe an Messtag 2

	Koffeingruppe		Placebogruppe	
	Mittelwert [mmHg]	SD	Mittelwert [mmHg]	SD
Tag 2 Messung 1	68,4	±5,6	70,6	±9,6
Tag 2 Messung 2	73,2	±6,9	73,5	±10,7
Tag 2 Messung 3	70,6	±6,8	69,1	±8,1
Tag 2 Messung 4	77,6	±8,6	76,0	±10,4

Am 3. Messtag zeigten die ANOVAs für den diastolischen Blutdruck weder für die Ruhemessungen noch für die Stressmessungen signifikante Interaktionen zwischen den Faktoren „Gruppe“ und „Messzeitpunkt“ (Messungen 1 und 3: $F_{\text{int}}(1,19) = 0,8$; $p = 0,382$; Messungen 2 und 4: $F_{\text{int}}(1,19) = 2,3$; $p = 0,149$) (siehe Abbildung 23 und Tabelle 18).

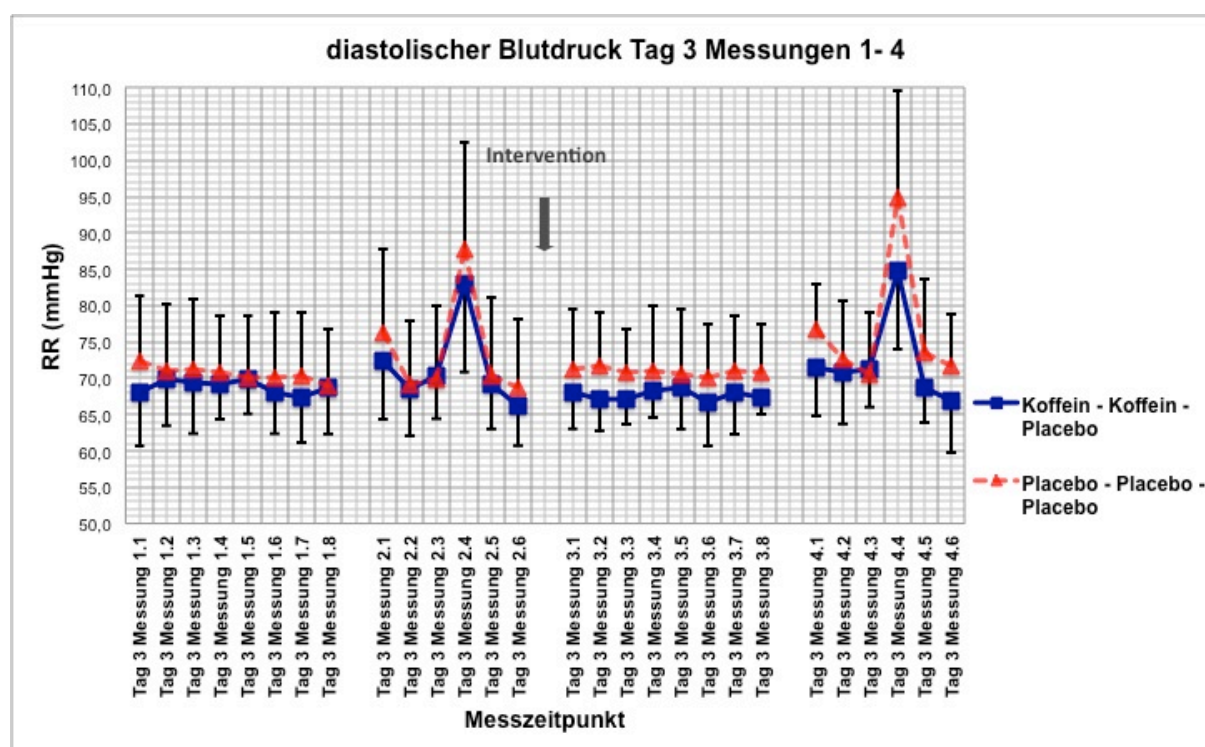


Abbildung 23: Diastolischer Blutdruck in beiden Versuchsgruppen während der Messungen am 3. Messtag (Mittelwerte \pm SD). Der Pfeil markiert den Zeitpunkt der Kapseleinnahme.

Tabelle 18: Gemittelte diastolische Blutdruckwerte der vier Messungen in der Koffein- und der Placebogruppe an Messtag 3

	Koffeingruppe		Placebogruppe	
	Mittelwert [mmHg]	SD	Mittelwert [mmHg]	SD
Tag 3 Messung 1	68,8	±6,1	70,6	±8,7
Tag 3 Messung 2	71,6	±7,4	73,7	±10,9
Tag 3 Messung 3	67,7	±4,6	70,9	±7,7
Tag 3 Messung 4	72,4	±7,0	76,7	±9,1

Bei Betrachtung der Messwerte über die drei Messtage hinweg ist in der Koffeingruppe ein deutlicher Anstieg des diastolischen Blutdrucks an den ersten beiden Messtagen nach Koffeingabe erkennbar. Dieser war am 3. Messtag, an dem kein Koffein verabreicht wurde, nicht mehr vorhanden (vergleiche hierzu Abbildungen 21, 22 und 23 und Tabellen 16, 17 und 18).

In den Abbildungen 24 und 25 sind die Prä-Post-Änderungen der diastolischen Blutdruckwerte in beiden Gruppen für alle drei Messtage zusammengefasst. Abbildung 24 zeigt hierbei die Prä-Post-Änderungen für die Mittelwerte der Ruhemessungen, während Abbildung 25 die Prä-Post-Änderungen für die Mittelwerte der Stressmessungen darstellt.

Während in der Koffeingruppe die Prä-Post-Änderungen des diastolischen Blutdrucks der Ruhemessungen über die drei Messtage hinweg kontinuierlich abnahmen, zeigte sich in der Placebogruppe eine leichte Zunahme der Werte (Abbildung 24). Die Varianzanalyse bestätigte eine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren „Gruppe“ und „Messtag“ ($F_{\text{int}}(2,38) = 5,6$, $p = 0,007$). Post-hoc Tests ergaben eine lineare Abnahme des diastolischen Blutdrucks über die drei Messtage hinweg in der Koffeingruppe ($F_{\text{lintrend}}(1,9) = 6,3$, $p = 0,033$), nicht aber in der Placebogruppe ($F_{\text{lintrend}}(1,10) = 2,4$, $p = 0,152$). Signifikante Gruppenunterschiede der Prä-Post-Änderungen zeigten sich am Messtag 1 ($F_{\text{group}}(1,19) = 8,8$, $p = 0,008$) und am Messtag 2 ($F_{\text{group}}(1,19) = 16,0$, $p = 0,001$), nicht aber am Messtag 3 ($F_{\text{group}}(1,19) = 0,8$, $p = 0,382$).

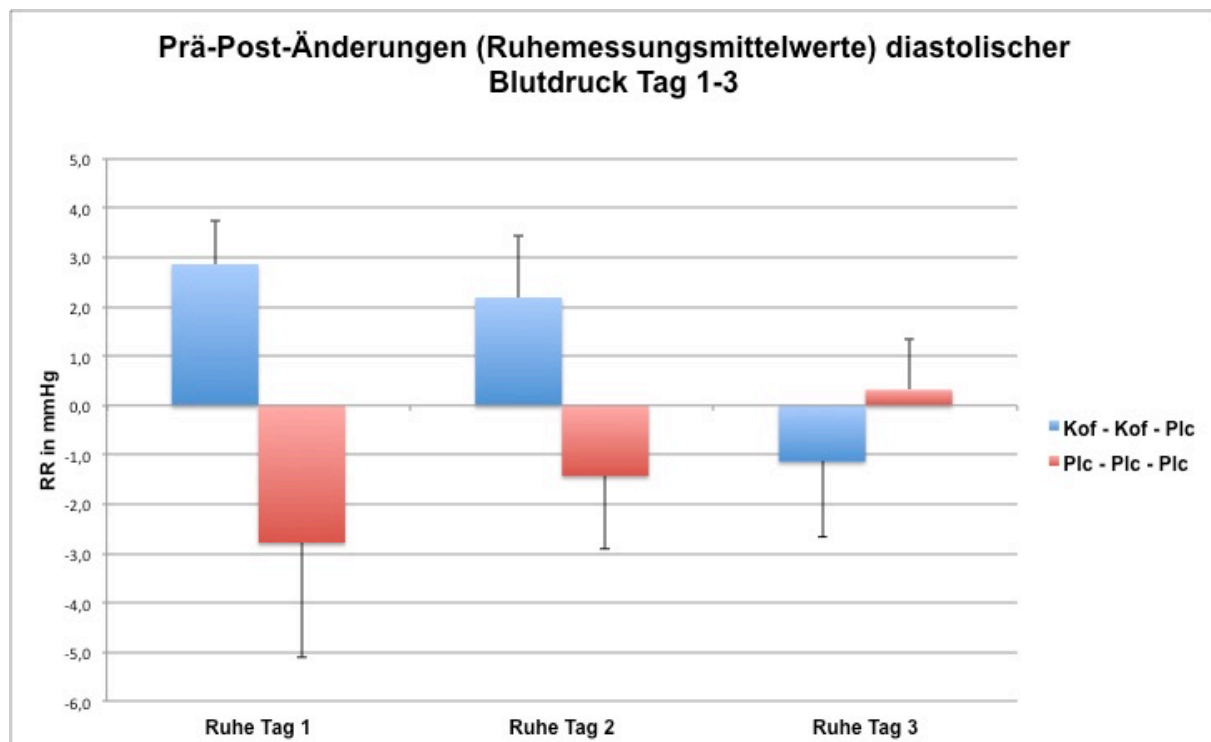


Abbildung 24: Prä-Post-Änderungen der gemittelten diastolischen Blutdruckwerte für die Ruhemessungen (Mittelwerte Messung 3 – Mittelwerte Messung 1) an den drei Messtagen (Mittelwerte \pm SD)

Die Prä-Post-Änderungen der diastolischen Blutdruckwerte der Stressmessungen nahmen in der Koffeingruppe über die drei Messtage hinweg ab, während sie in der Placebogruppe zunahmen (Abbildung 25). Die Varianzanalyse bestätigte eine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren „Gruppe“ und „Messtag“ ($F_{\text{int}(2,38)} = 6,5$, $p = 0,004$). Post-hoc Tests bestätigten eine lineare Abnahme des diastolischen Blutdrucks über die drei Messtage hinweg in der Koffeingruppe ($F_{\text{lin}(1,9)} = 6,4$, $p = 0,008$), nicht aber in der Placebogruppe ($F_{\text{lin}(1,10)} = 0,03$, $p = 0,876$). Signifikante Gruppenunterschiede der Prä-Post-Änderungen zeigten sich am Messtag 1 ($F_{\text{group}(1,19)} = 6,9$, $p = 0,019$), nicht aber am Messtag 2 ($F_{\text{group}(1,19)} = 1,4$, $p = 0,251$) und am Messtag 3 ($F_{\text{group}(1,19)} = 0,6$, $p = 0,448$).

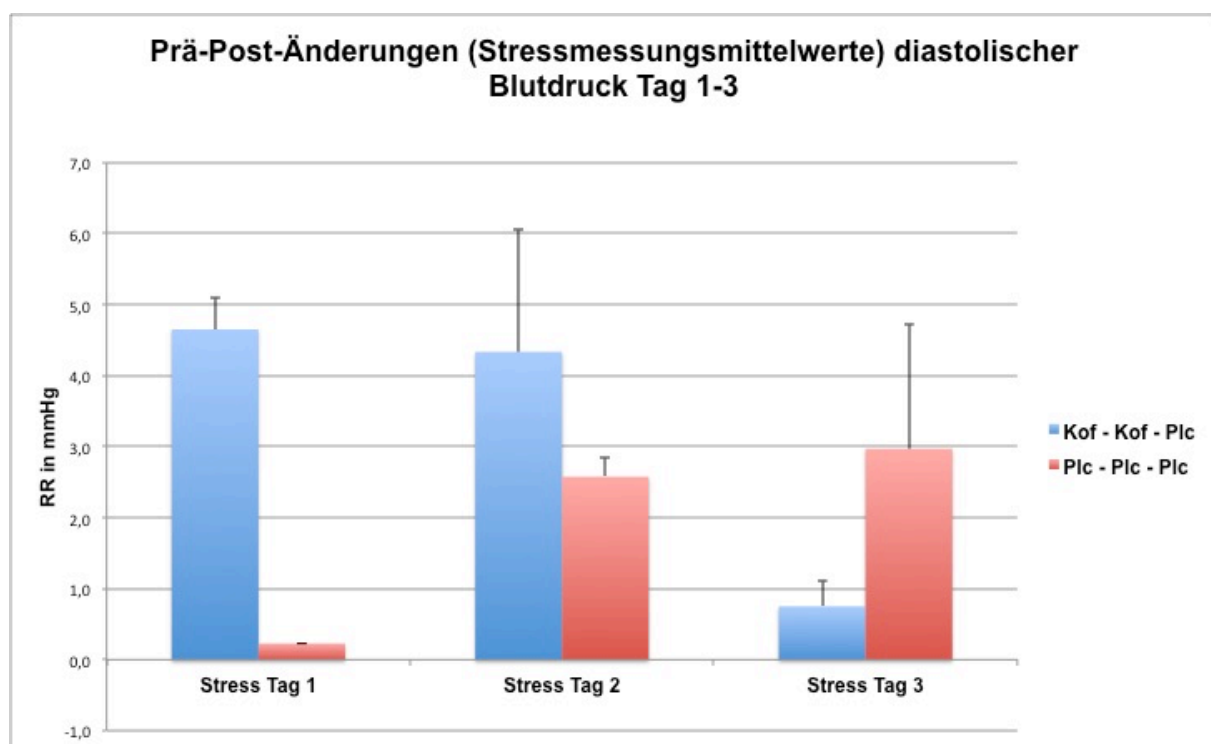


Abbildung 25: Prä-Post-Änderungen der gemittelten diastolischen Blutdruckwerte für die Stressmessungen (Mittelwerte Messung 4 – Mittelwerte Messung 2) an den drei Messtagen (Mittelwerte \pm SD)

Abbildung 26 zeigt die diastolischen Blutdruckwerte nach den kognitiven Stresstests. Hierbei zeigte sich eine signifikante Interaktion zwischen „Gruppe“, „Messung“ und „Tag“ ($F(2,38)= 5,7$, $p= 0,007$). Post-hoc Tests ergaben eine hochsignifikante Interaktion zwischen „Gruppe“ und „Messung“ ($F(1,19)= 16,1$, $p= 0,001$) an Tag 1. An den Tagen 2 und 3 ergaben sich keine weiteren signifikanten Interaktionen mehr (Tag 2: $F(1,19)= 0,7$, $p= 0,428$; Tag 3: $F(1,19)= 0,1$, $p= 0,739$). Dies lässt den Schluss auf einen Effekt von Koffein auf den diastolischen Blutdruck nur an Tag 1 zu. Ein konditionierter Effekt an Tag 3 lässt sich nicht erkennen.

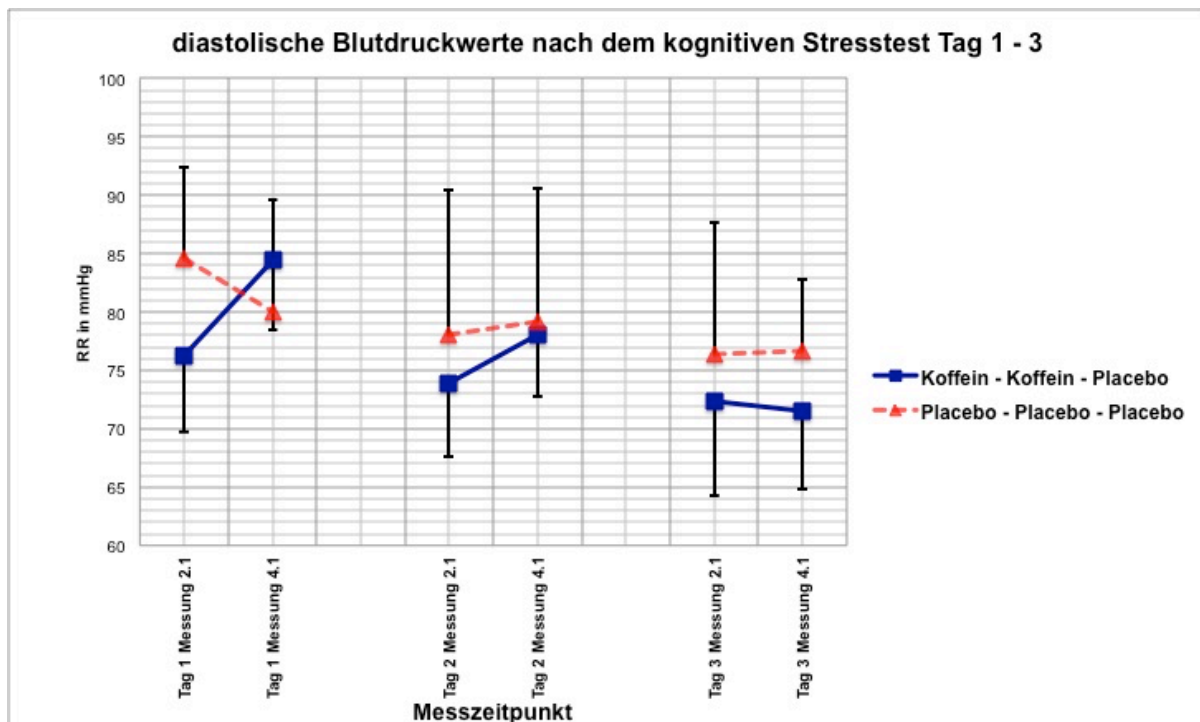


Abbildung 26: Diastolische Blutdruckwerte unmittelbar nach den kognitiven Stresstests an den drei Messtagen (Mittelwerte \pm SD)

Die ANOVA für den diastolischen Blutdruck nach den physischen Stresstests ergab keine signifikanten Interaktionen (Interaktion zwischen „Gruppe“ und „Messung“: $F(1,19) = 1,6$, $p = 0,192$; Interaktion zwischen „Gruppe“, „Messung“ und „Tag“: $F(2,38) = 0,064$, $p = 0,938$) (siehe Abbildung 27).

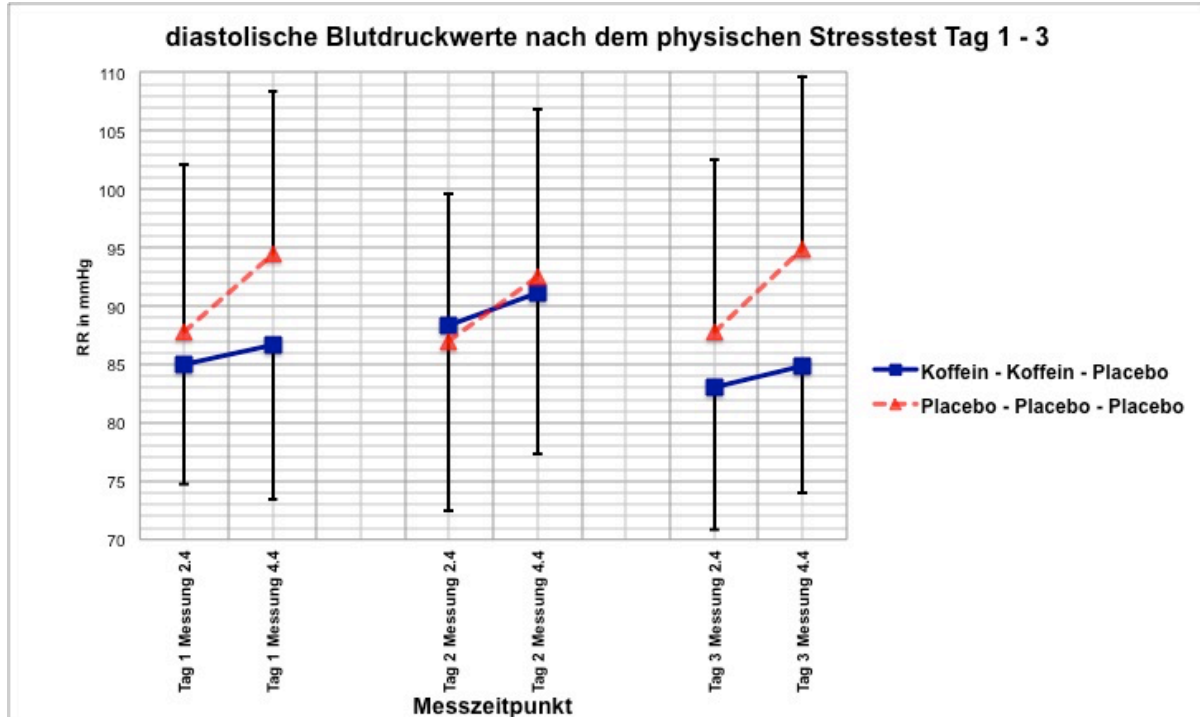


Abbildung 27: Gemittelte diastolische Blutdruckwerte für die physischen Stresstests an den drei Mess-
tagen (Mittelwerte \pm SD)

4.2.7 Herzfrequenz

In den Abbildungen 28, 29, und 30 sind die Verläufe der Herzfrequenzwerte der Probanden in der Koffein- und der Placebogruppe für die vier Messungen der drei Messtage aufgetragen.

Die Abbildungen für die drei Messtage zeigen, dass sich die Werte der Placebogruppe an den Tagen 1 und 2 über denen der Koffeingruppe befanden, wohingegen sie sich an Tag 3 angleichen. Deutlich zu erkennen waren die Messungen 2 und 4 (Stressmessungen) an ihren im Unterschied zu den Ruhemessungen erhöhten Werten. Vor allem die Messungen unmittelbar nach dem kognitiven bzw. physischen Stresstest imponierten hierbei deutlich.

Am 1. Messtag nahm die Herzfrequenz in der Placebogruppe von Messung 1 zu Messung 3 im Durchschnitt um $5,2 \pm 2,5$ Schläge pro Minute ab, während sie in der Koffein-

gruppe sogar um $8,1 \pm 2,2$ Schläge pro Minute absank (Tabelle 19). Die Varianzanalyse ergab keine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren „Gruppe“ und „Messung“ ($F_{\text{int}}(1,19) = 0,833$; $p = 0,373$). Der Haupteffekt für „Gruppe“ war nicht signifikant ($F_{\text{group}}(1,19) = 0,6$, $p = 0,452$).

Für die Stressmessungen (Messungen 2 und 4) konnte ebenfalls keine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren „Gruppe“ und „Messung“ nachgewiesen werden ($F_{\text{int}}(1,19) = 0,131$; $p = 0,722$). Auch der Haupteffekt für „Gruppe“ war nicht signifikant ($F_{\text{group}}(1,19) = 0,5$, $p = 0,470$) (siehe Abbildung 28 und Tabelle 19).

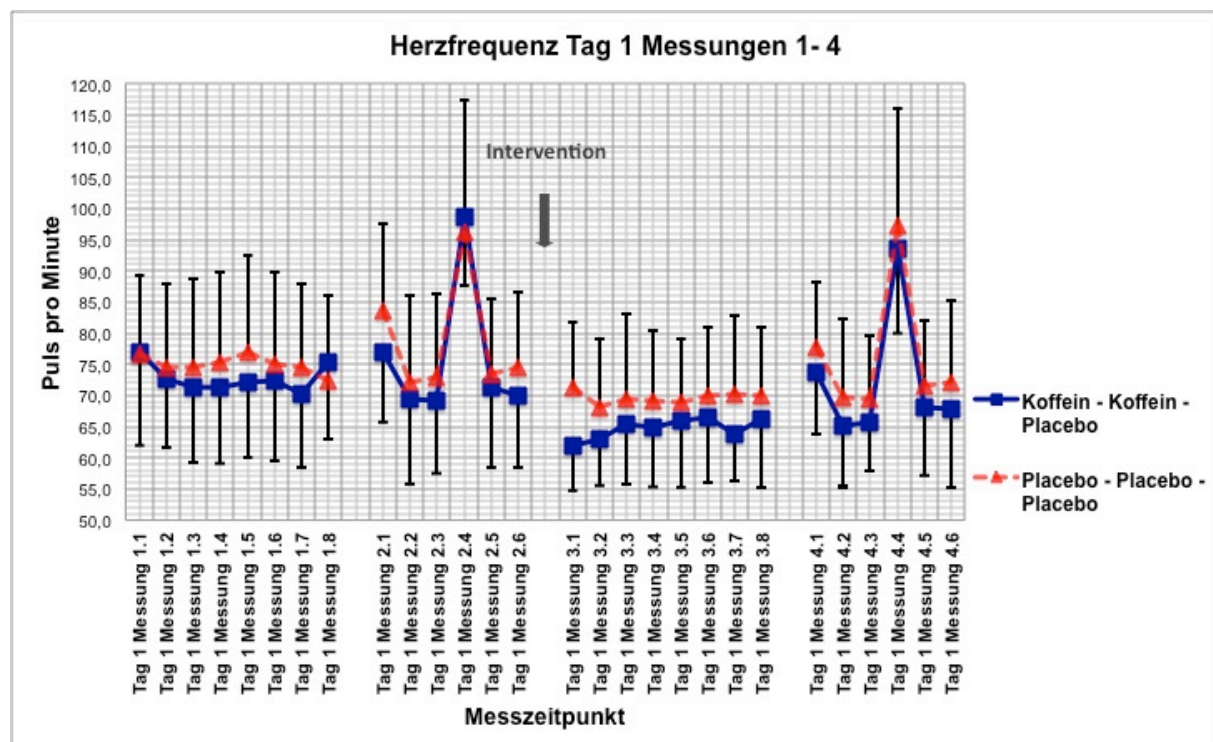


Abbildung 28: Herzfrequenz in beiden Versuchsgruppen während der Messungen am 1. Messtag (Mittelwerte \pm SD). Der Pfeil markiert den Zeitpunkt der Kapselleinnahme.

Tabelle 19: Gemittelte Herzfrequenzwerte der vier Messungen in der Koffein- und der Placebogruppe an Messtag 1

	Koffeingruppe		Placebogruppe	
	Mittelwert [Puls/Min]	SD	Mittelwert [Puls/Min]	SD
Tag 1 Messung 1	72,8	$\pm 12,4$	75,0	$\pm 13,9$
Tag 1 Messung 2	75,9	$\pm 12,0$	78,8	$\pm 14,4$
Tag 1 Messung 3	64,7	$\pm 9,2$	69,7	$\pm 11,4$
Tag 1 Messung 4	72,4	$\pm 10,8$	76,3	$\pm 12,7$

Auch am 2. Messtag konnten für die Herzfrequenzwerte keine signifikanten Interaktionen zwischen „Gruppe“ und „Messung“ festgestellt werden (Messungen 1 und 3: $F_{\text{int}}(1,19)= 0,053$; $p= 0,820$; Messungen 2 und 4: $F_{\text{int}}(1,19)= 0,001$; $p= 0,971$) (siehe Abbildung 29 und Tabelle 20).

Die Haupteffekte für „Gruppe“ waren ebenfalls nicht signifikant (Messungen 1 und 3: $F_{\text{group}}(1,19)= 0,7$, $p= 0,413$; Messungen 2 und 4: $F_{\text{group}}(1,19)= 0,7$, $p= 0,404$).

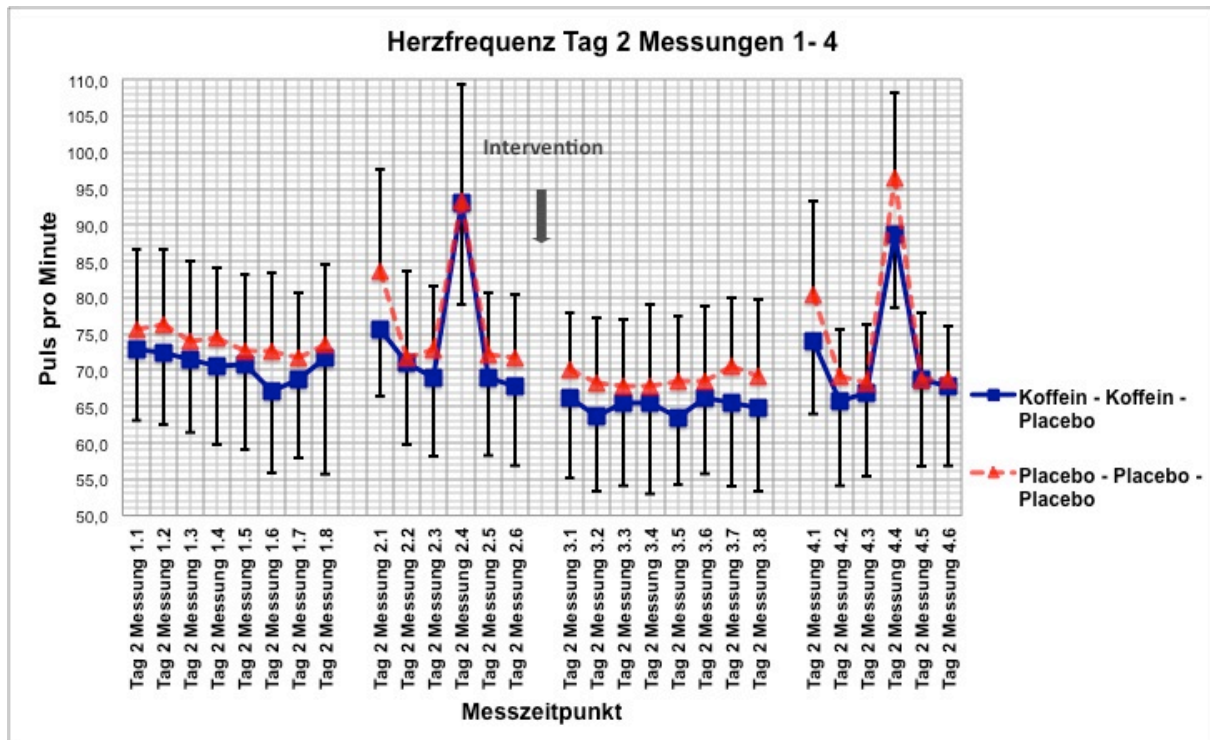


Abbildung 29: Herzfrequenz in beiden Versuchsgruppen während der Messungen am 2. Messtag (Mittelwerte \pm SD). Der Pfeil markiert den Zeitpunkt der Kapseleinnahme.

Tabelle 20: Gemittelte Herzfrequenzwerte der vier Messungen in der Koffein- und der Placebogruppe an Messtag 2

	Koffeingruppe		Placebogruppe	
	Mittelwert [Puls/Min]	SD	Mittelwert [Puls/Min]	SD
Tag 2 Messung 1	70,7	$\pm 11,3$	73,9	$\pm 10,4$
Tag 2 Messung 2	74,3	$\pm 11,2$	77,6	$\pm 11,3$
Tag 2 Messung 3	65,1	$\pm 11,0$	68,9	$\pm 9,5$
Tag 2 Messung 4	72,0	$\pm 11,1$	75,3	$\pm 9,3$

Am 3. Messtag (siehe Abbildung 30 und Tabelle 21) konnten ebenfalls keine signifikanten Interaktionen zwischen den Faktoren „Gruppe“ und „Messung“ festgestellt werden (Messungen 1 und 3: $F_{\text{int}}(1,19) = 0,477$; $p = 0,498$; Messungen 2 und 4: $F_{\text{int}}(1,19) = 0,267$; $p = 0,954$).

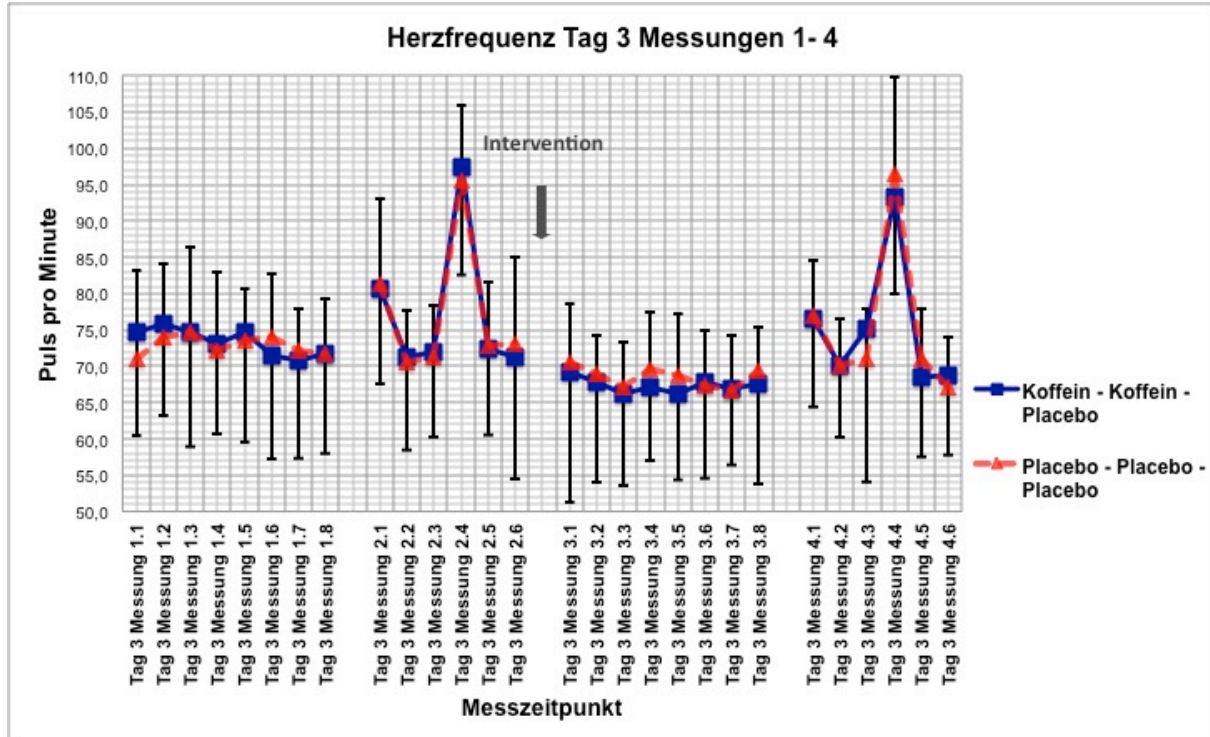


Abbildung 30: Herzfrequenz in beiden Versuchsgruppen während der Messungen am 3. Messtag (Mittelwerte \pm SD). Der Pfeil markiert den Zeitpunkt der Kapseleinnahme.

Tabelle 21: Gemittelte Herzfrequenzwerte der vier Messungen in der Koffein- und der Placebogruppe an Messtag 3

	Koffeingruppe		Placebogruppe	
	Mittelwert [Puls/Min]	SD	Mittelwert [Puls/Min]	SD
Tag 3 Messung 1	73,4	$\pm 14,0$	72,9	$\pm 9,2$
Tag 3 Messung 2	77,5	$\pm 13,6$	77,4	$\pm 9,5$
Tag 3 Messung 3	67,3	$\pm 13,0$	68,5	$\pm 7,1$
Tag 3 Messung 4	75,4	$\pm 13,1$	75,5	$\pm 8,0$

Die in Abbildung 31 dargestellten Prä-Post-Änderungen der über die Ruhemessungen gemittelten Herzfrequenzwerte zeigten in beiden Gruppen an allen drei Tagen negative Werte. Dies bedeutet, dass die Herzfrequenz nach der Intervention abnahm. Die Varianzanalyse zeigte weder eine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren „Gruppe“ und „Messtag“ ($F_{\text{int}(2,38)} = 0,9$, $p = 0,418$) noch einen signifikanten Haupteffekt für „Gruppe“ ($F_{\text{group}(1,19)} = 0,6$, $p = 0,466$).

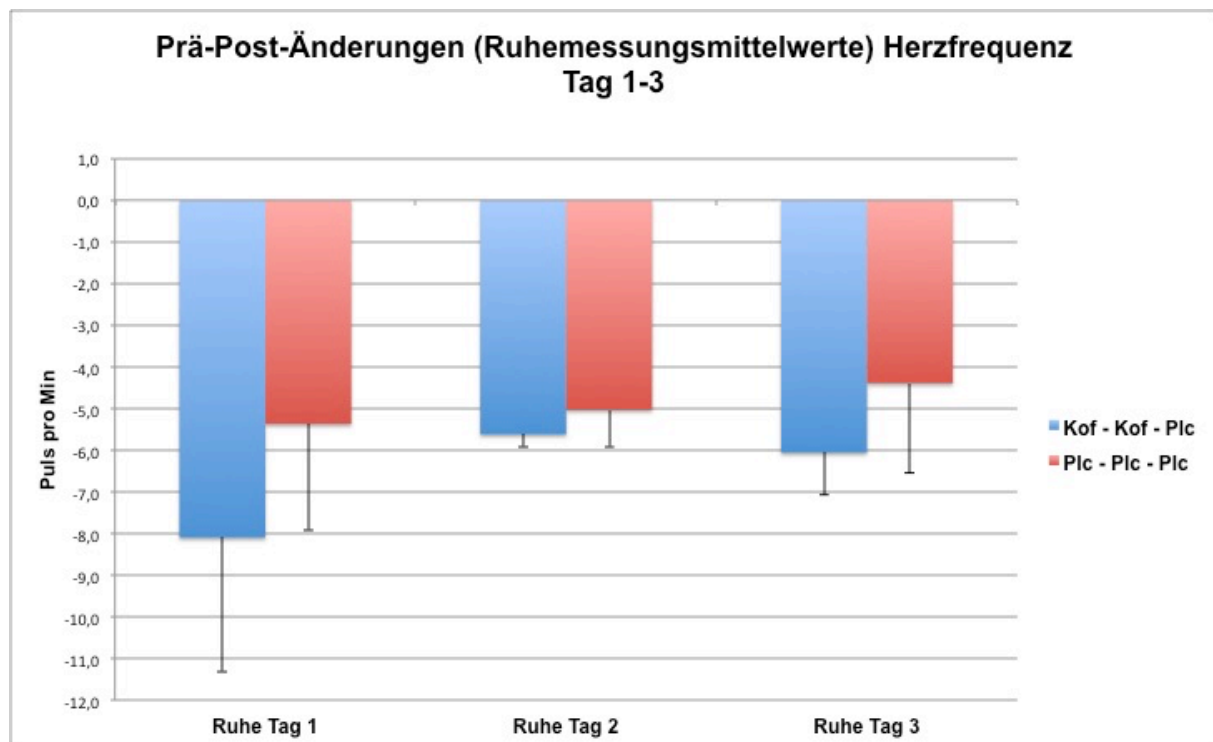


Abbildung 31: Prä-Post-Änderungen der gemittelten Herzfrequenzwerte während der Ruhemessungen (Mittelwerte Messung 3 – Mittelwerte Messung 1) an den drei Messtagen (Mittelwerte \pm SD)

Auch die Auswertung der Prä-Post-Änderungen für die Herzfrequenzmittelwerte während der Stressmessungen (Abbildung 32) ergab weder eine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren „Gruppe“ und „Messtag“ ($F_{\text{int}}(2,38) = 0,3$, $p = 0,727$) noch einen signifikanten Haupteffekt für „Gruppe“ ($F_{\text{group}}(1,19) = 0,4$, $p = 0,523$).

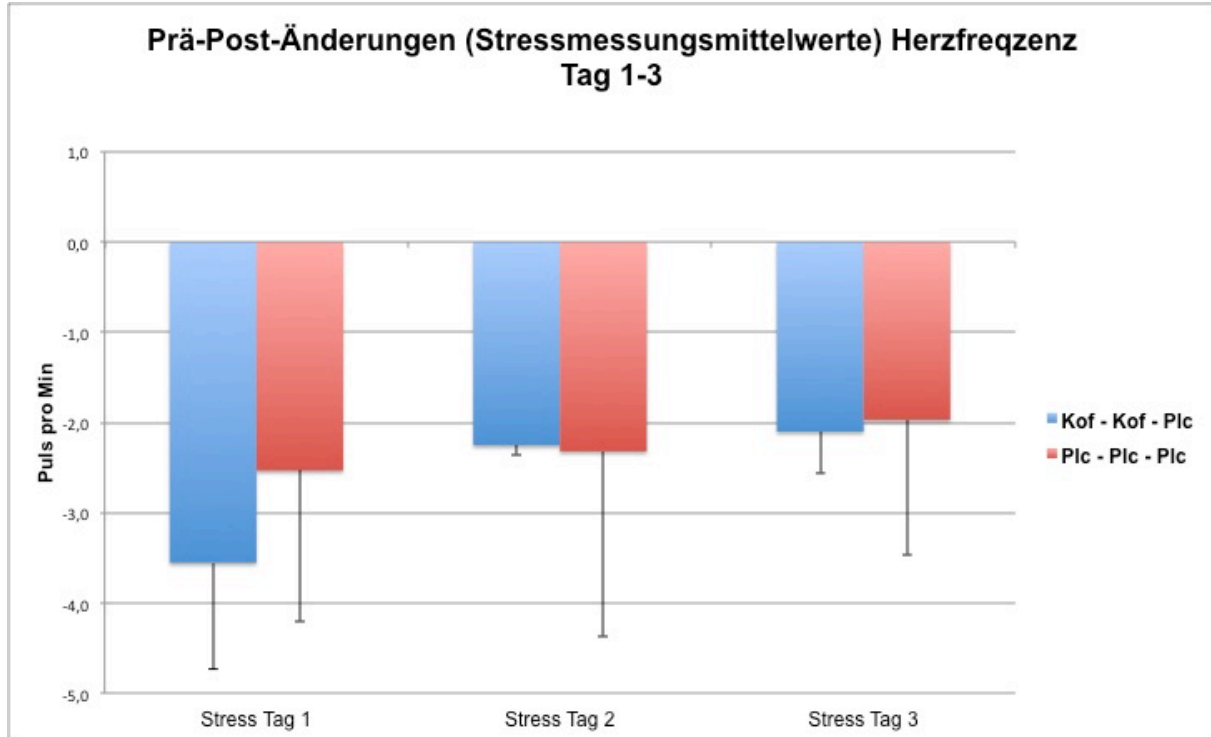


Abbildung 32: Prä-Post-Änderungen der gemittelten Herzfrequenzwerte während der Stressmessungen (Mittelwerte Messung 4 – Mittelwerte Messung 2 an den drei Messtagen (Mittelwerte \pm SD))

Bei der Auswertung der Herzfrequenzwerte nach den kognitiven Stresstests zeigten sich keine signifikanten Interaktionen zwischen „Gruppe“ und „Messung“: $F(1,19) = 2,8$, $p = 0,602$; sowie zwischen „Gruppe“, „Messung“ und „Tag“: ($F(2,38) = 0,94$, $p = 0,910$) (Abbildung 33).

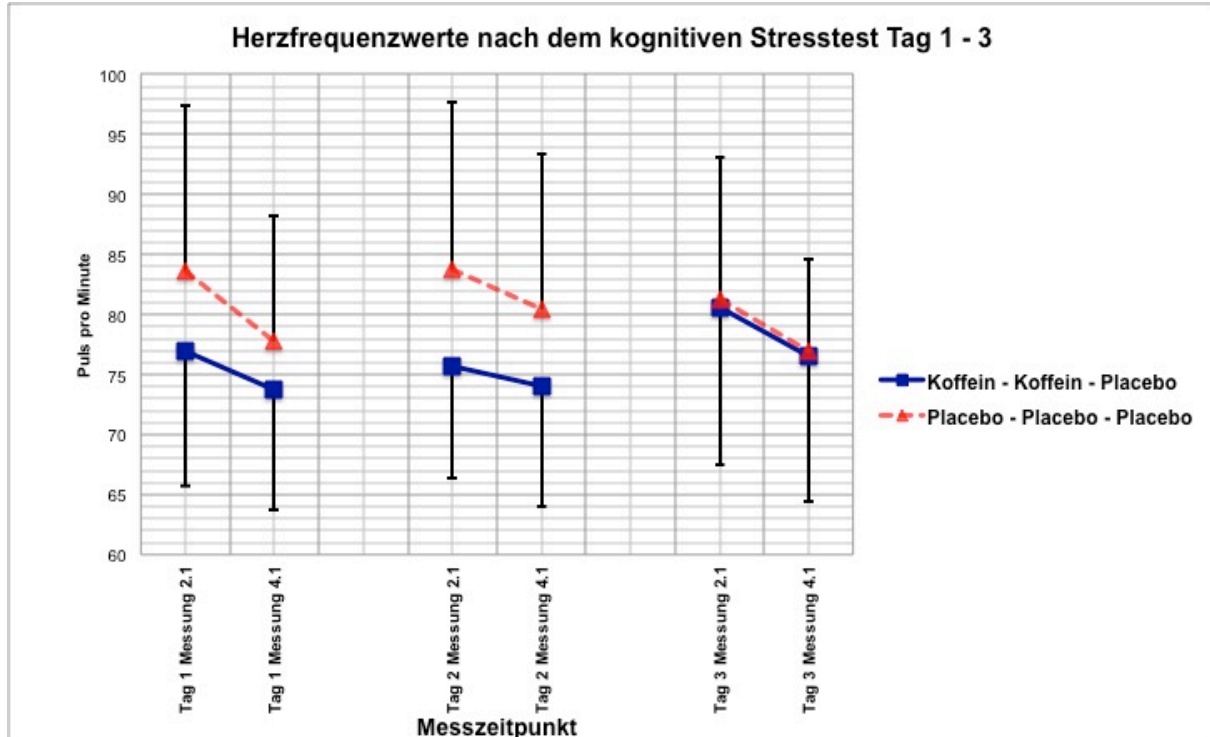


Abbildung 33: Gemittelte Herzfrequenzwerte unmittelbar nach den kognitiven Stresstests an den drei Messtagen (Mittelwerte \pm SD)

Nach den physischen Stresstests (Abbildung 34) hingegen zeigte sich eine signifikante Interaktion für „Gruppe“ und „Messung“ ($F(1,19)= 5,7$, $p= 0,027$), jedoch keine signifikante Dreifachinteraktion. Post-hoc Tests ergaben für keinen der drei einzelnen Tage eine signifikante Wechselwirkung zwischen „Gruppe“ und „Messung“ (Tag 1: $F(1,19)= 2,1$; $p= 0,163$; Tag 2: $F(1,21)= 1,8$; $p= 0,123$; Tag 3: $F(1,19)= 1,6$; $p= 0,141$). Somit kann hier weder von einem klaren Koffeineffekt noch von einem eindeutigen konditionierten Effekt auf die Herzfrequenz gesprochen werden, auch wenn hier größere Fallzahlen womöglich signifikante Ergebnisse erbracht hätten.

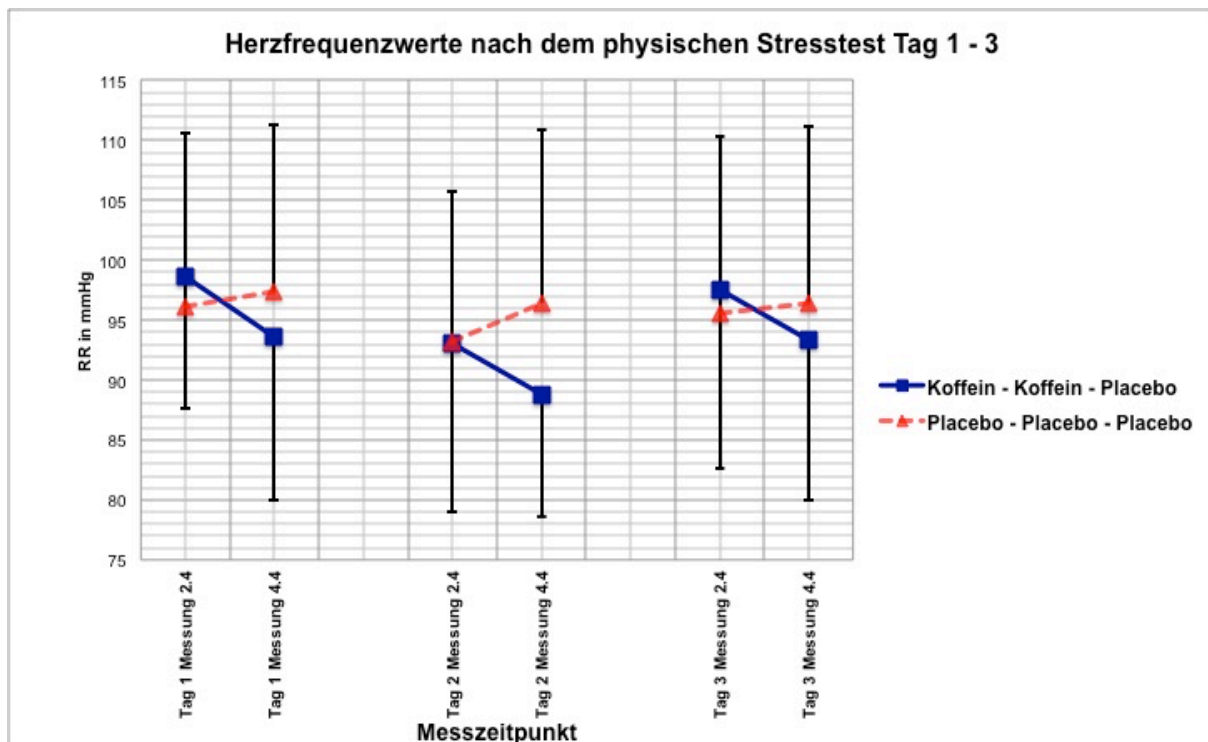


Abbildung 34: Gemittelte Herzfrequenzwerte unmittelbar nach den physischen Stresstests an den drei Messtagen (Mittelwerte \pm SD)

4.2.8 Herzfrequenzvariabilität (RMSSD)

In den Abbildungen 35, 36, und 37 sind die Verläufe der Root Mean Square of Successive Differences (RMSSD) in der Koffein- und der Placebogruppe für die vier Messungen der drei Messtage aufgetragen. Bei Betrachtung der Abbildungen fällt auf, dass die Werte der Koffeingruppe an allen drei Messtagen durchgehend über denen der Placebogruppe lagen. Deutlich kann man den Zeitpunkt der physischen Stresstests aus den Abbildungen herauslesen, da zu diesen Zeitpunkten die RMSSD Werte abnahmen.

Am 1. Messtag (Abbildung 35 und Tabelle 22) zeigte sich weder für die Ruhemessungen noch für die Stressmessungen eine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren „Gruppe“ und „Messung“ (Messungen 1 und 3: $F_{\text{int}}(1,18)= 0,08$, $p= 0,781$; Messungen 2 und 4: $F_{\text{int}}(1,19)=0,0$; $p= 0,967$). Auch die Haupteffekte für „Gruppe“ waren nicht signifikant (Messungen 1 und 3: $F_{\text{group}}(1,19)= 1,1$, $p= 0,314$; Messungen 2 und 4: $F_{\text{group}}(1,19)= 0,8$, $p= 0,374$).

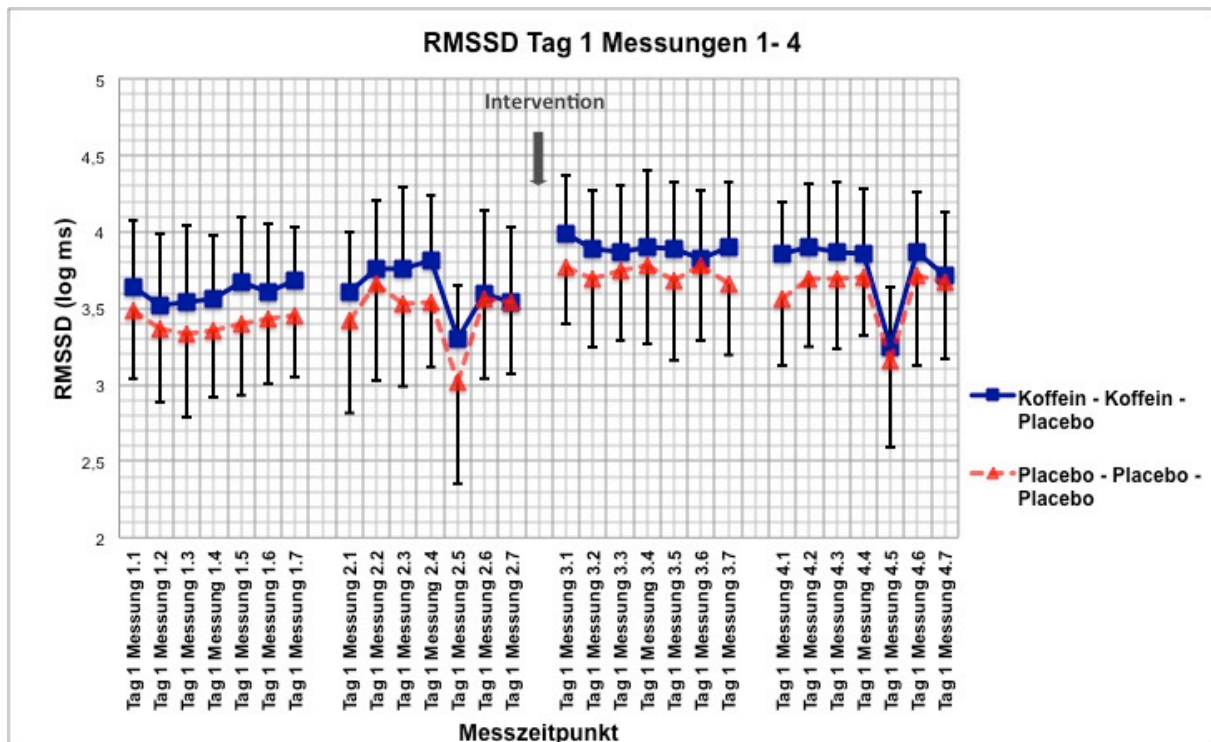


Abbildung 35: RMSSD in beiden Versuchsgruppen während der Messungen am 1. Messtag (Mittelwerte \pm SD). Der Pfeil markiert den Zeitpunkt der Kapseleinnahme.

Tabelle 22: Vergleich der gemittelten RMSSD einer Messung zwischen der Koffein- und der Placebogruppe an Tag 1

	Koffeingruppe		Placebogruppe	
	Mittelwert [log ms]	SD	Mittelwert [log ms]	SD
Tag 1 Messung 1	3,60	$\pm 0,44$	3,40	$\pm 0,46$
Tag 1 Messung 2	3,63	$\pm 0,45$	3,47	$\pm 0,55$
Tag 1 Messung 3	3,90	$\pm 0,43$	3,73	$\pm 0,47$
Tag 1 Messung 4	3,76	$\pm 0,40$	3,60	$\pm 0,48$

Bei der Auswertung der Messwerte des 2. Messtages (Abbildung 36 und Tabelle 23) konnten ebenfalls keine signifikanten Interaktionen nachgewiesen werden (Messungen 1 und 3: $F_{\text{int}}(1,19)= 0,008$; $p= 0,929$; Messungen 2 und 4: $F_{\text{int}}(1,19)= 0,434$; $p= 0,518$). Auch die Haupteffekte für „Gruppe“ waren nicht signifikant (Messungen 1 und 3: $F_{\text{group}}(1,19)= 0,9$, $p= 0,343$; Messungen 2 und 4: $F_{\text{group}}(1,19)= 2,2$, $p= 0,152$).

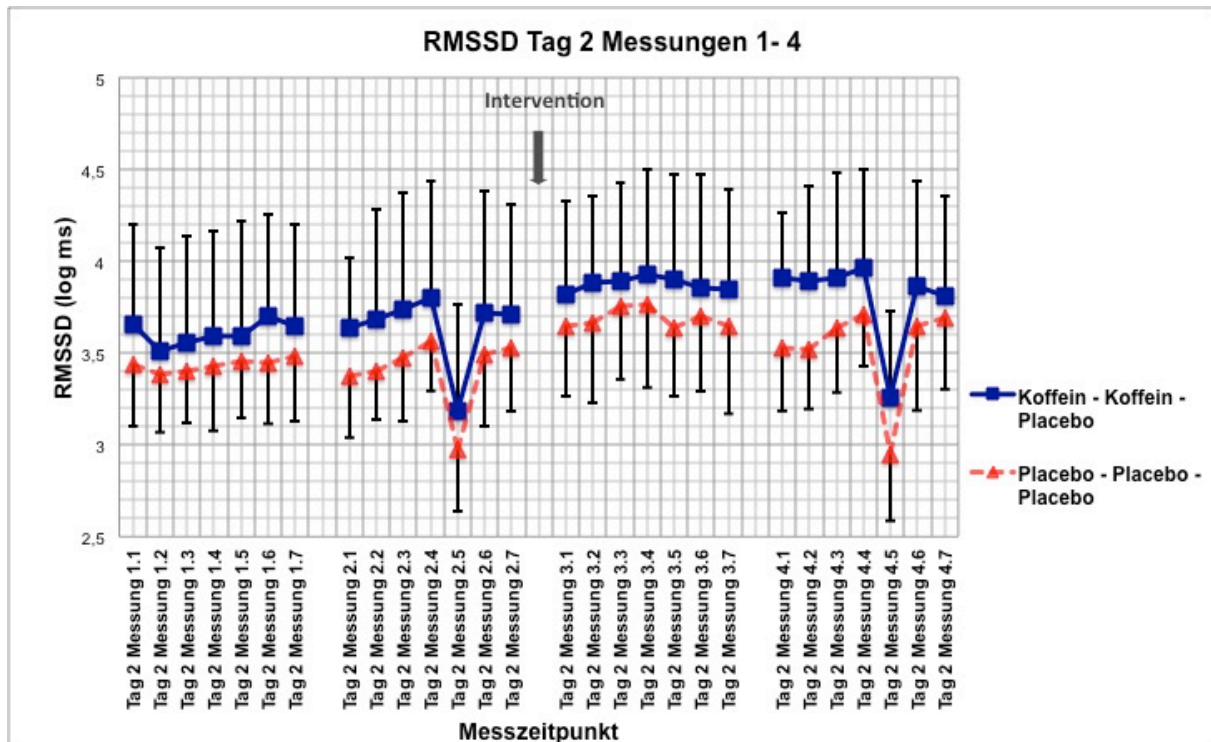


Abbildung 36: RMSSD in beiden Versuchsgruppen während der Messungen am 2. Messtag (Mittelwerte \pm SD). Der Pfeil markiert den Zeitpunkt der Kapsleinnahme.

Tabelle 23: Vergleich der gemittelten RMSSD einer Messung zwischen der Koffein- und der Placebogruppe an Tag 2

	Koffeingruppe		Placebogruppe	
	Mittelwert [log ms]	SD	Mittelwert [log ms]	SD
Tag 2 Messung 1	3,61	$\pm 0,56$	3,43	$\pm 0,31$
Tag 2 Messung 2	3,64	$\pm 0,53$	3,40	$\pm 0,27$
Tag 2 Messung 3	3,88	$\pm 0,53$	3,69	$\pm 0,40$
Tag 2 Messung 4	3,80	$\pm 0,47$	3,53	$\pm 0,29$

Wie auch schon an den Messtagen 1 und 2 ergab die Auswertung für den Messtag 3 (Abbildung 37 und Tabelle 24) keine signifikanten Veränderungen hinsichtlich der Werte und der Gruppenzugehörigkeit (Messungen 1 und 3: $F(1,19)= 0,114$; $p= 0,740$; Messungen 2 und 4: $F(1,19)= 0,012$; $p= 0,913$). Auch die Haupteffekte für „Gruppe“ waren nicht signifikant (Messungen 1 und 3: $F_{\text{group}}(1,19)= 0,2$, $p= 0,658$; Messungen 2 und 4: $F_{\text{group}}(1,19)= 0,7$, $p= 0,407$).

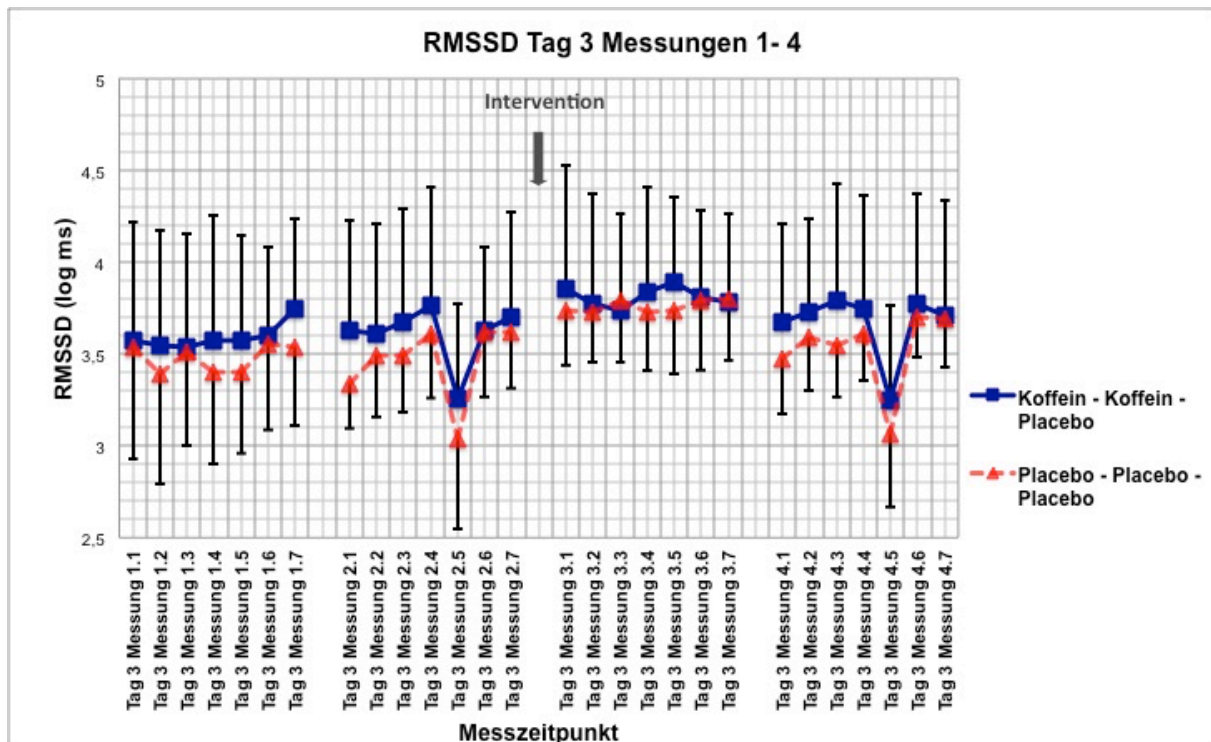


Abbildung 37: RMSSD in beiden Versuchsgruppen während der Messungen am 3. Messtag (Mittelwerte \pm SD). Der Pfeil markiert den Zeitpunkt der Kapseleinnahme.

Tabelle 24: Vergleich der gemittelten RMSSD einer Messung zwischen der Koffein- und der Placebogruppe an Tag 3

	Koffeingruppe		Placebogruppe	
	Mittelwert [log ms]	SD	Mittelwert [log ms]	SD
Tag 3 Messung 1	3,59	$\pm 0,57$	3,48	$\pm 0,49$
Tag 3 Messung 2	3,61	$\pm 0,54$	3,46	$\pm 0,27$
Tag 3 Messung 3	3,81	$\pm 0,52$	3,76	$\pm 0,28$
Tag 3 Messung 4	3,67	$\pm 0,53$	3,53	$\pm 0,20$

Die Abbildungen 38 (Ruhemessungen) und 39 (Stressmessungen) bilden die Prä-Post-Änderungen für die RMSSD ab.

Sowohl für die Koffein- als auch für die Placebogruppe zeigten sich in Abbildung 38 positive Werte. Die Varianzanalyse zeigte weder eine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren „Gruppe“ und „Messtag“ ($F_{\text{int}}(2,38) = 0,1$, $p = 0,873$) noch einen signifikanten Haupteffekt für „Gruppe“ ($F_{\text{group}}(1,19) = 0,0$, $p = 0,831$).

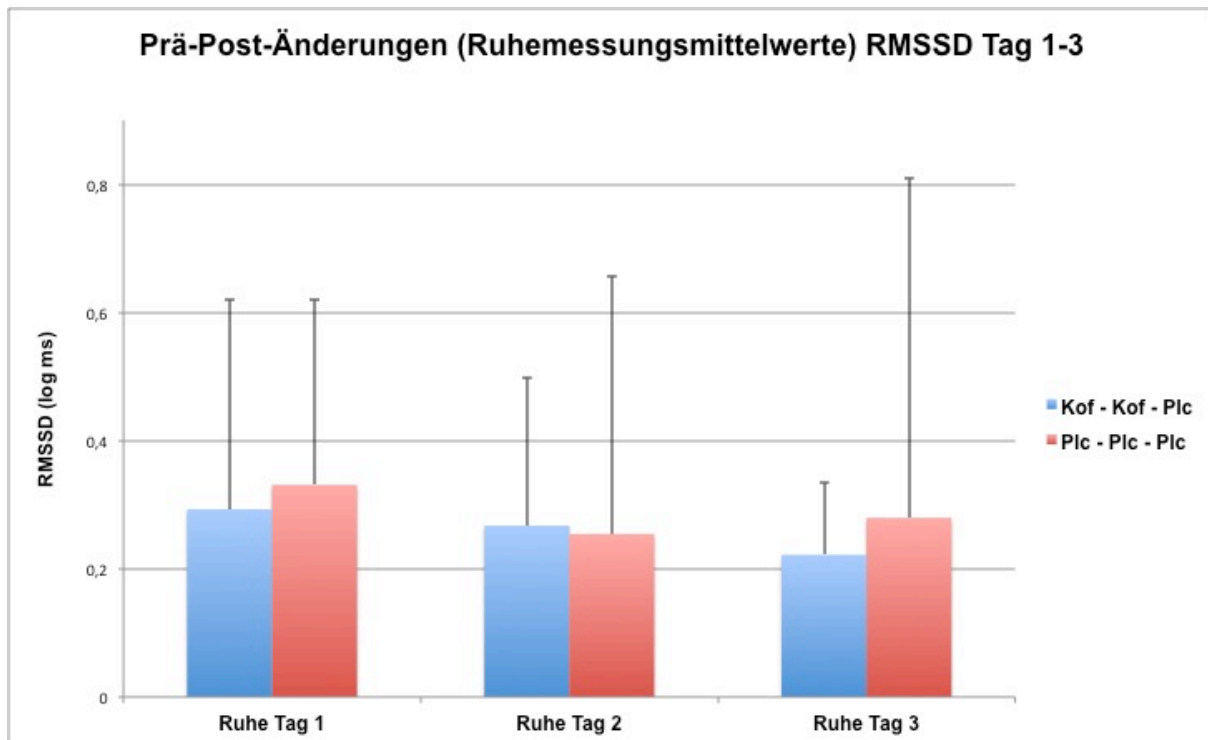


Abbildung 38: Prä-Post-Änderungen der gemittelten RMSSD während der Ruhemessungen (Mittelwerte Messung 4 – Mittelwerte Messung 2 an den drei Messtagen (Mittelwerte \pm SD)

Abbildung 39 für die Prä-Post-Änderungen der Stressmessungen zeigt ein ähnliches Bild wie bereits Abbildung 38 für die Ruhe Prä-Post-Änderungen. Die Auswertung ergab weder eine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren „Gruppe“ und „Mess-tag“ ($F_{\text{int}}(2,38) = 0,2$, $p = 0,841$) noch einen signifikanten Haupteffekt für „Gruppe“ ($F_{\text{group}}(1,19) = 0,0$, $p = 0,854$).

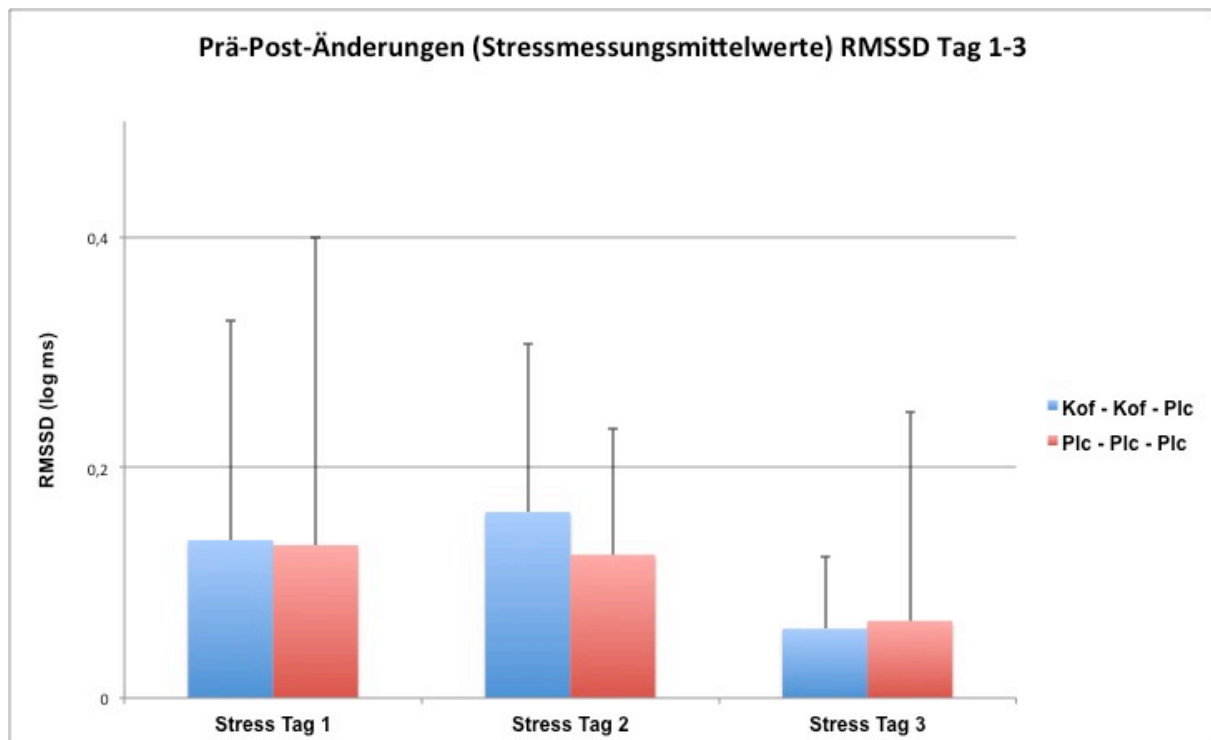


Abbildung 39: Prä-Post-Änderungen der gemittelten RMSSD während der Stressmessungen (Mittelwerte Messung 4 – Mittelwerte Messung 2 an den drei Messtagen (Mittelwerte \pm SD)

Die ANOVAs bezüglich der RMSSD Werte unmittelbar nach den Stresstests ergaben weder für die kognitiven Stresstests zwischen „Gruppe“ und „Messung“ ($F(1,19) = 0,431$, $p = 0,520$) (Abbildung 40) noch für die physischen Stresstests signifikante Interaktionen zwischen „Gruppe“ und „Messung“ ($F(1,19) = 0,55$, $p = 0,190$). Auch der Haupteffekt für „Gruppe“ war hier nicht signifikant ($F(2,38) = 0,47$, $p = 0,62$) (Abbildung 41).

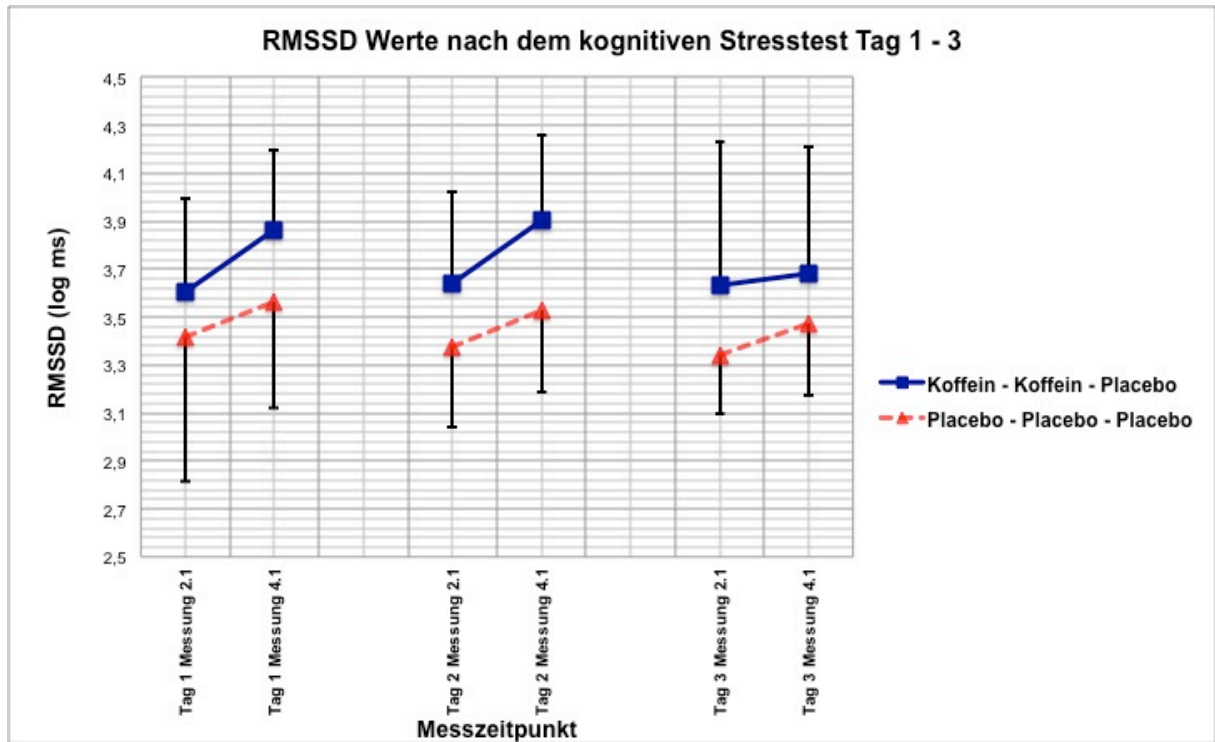


Abbildung 40: Gemittelte RMSSD Werte unmittelbar nach den kognitiven Stresstests an den drei Mess-
tagen (Mittelwerte \pm SD)

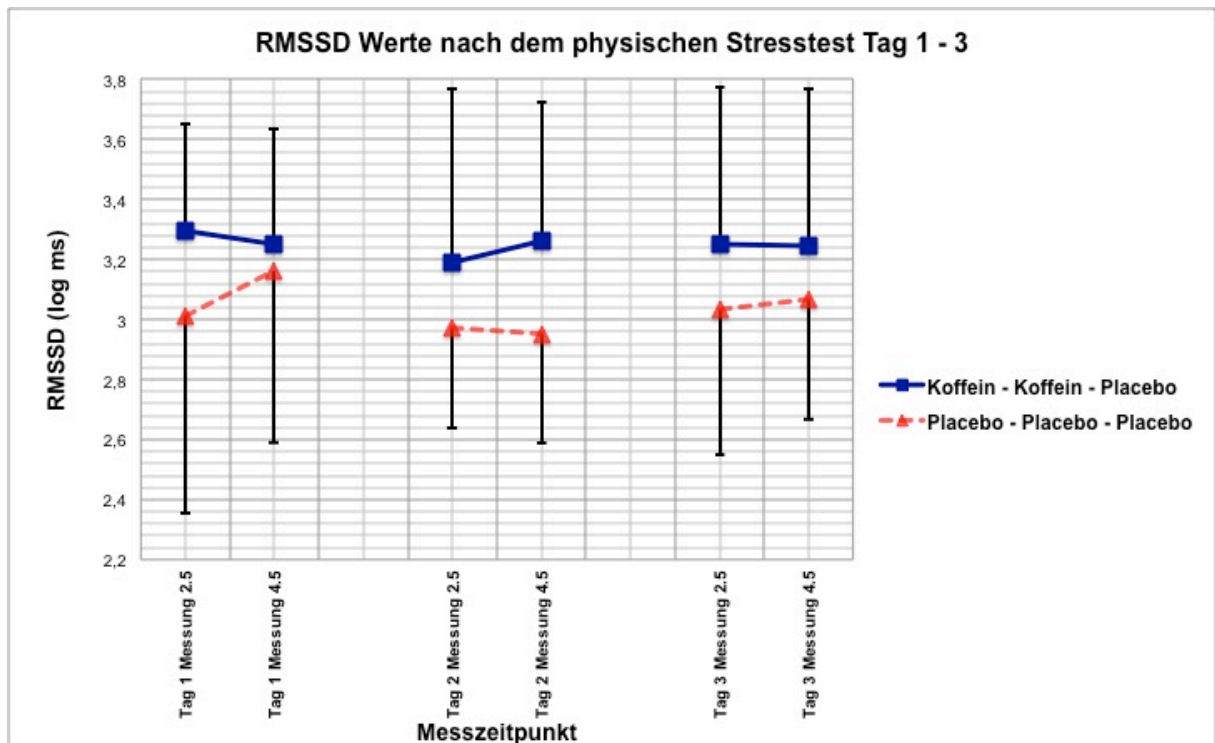


Abbildung 41: Gemittelte RMSSD Werte unmittelbar nach den physischen Stresstests an den drei
Messtagen (Mittelwerte \pm SD)

4.2.9 Hautleitfähigkeit

In den Abbildungen 42, 43, und 44 sind Verläufe des Hautleitfähigkeitsniveaus (galvanic skin response = GSR) der Probanden in der Koffein- und der Placebogruppe für die vier Messungen der drei Messtage aufgetragen. Deutlich zu sehen sind an allen drei Tagen die Anstiege während der physischen und psychischen Stresstests (Messungen 2 und 4).

Für den 1. Messtag zeigten die Varianzanalysen weder für die Ruhemessungen ($F_{\text{int}}(1,19) = 0,038$; $p = 0,847$) noch für die Stressmessungen ($F_{\text{int}}(1,19) = 0,903$; $p = 0,354$) eine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren „Gruppe“ und „Messung“ (Abbildung 42 und Tabelle 25).

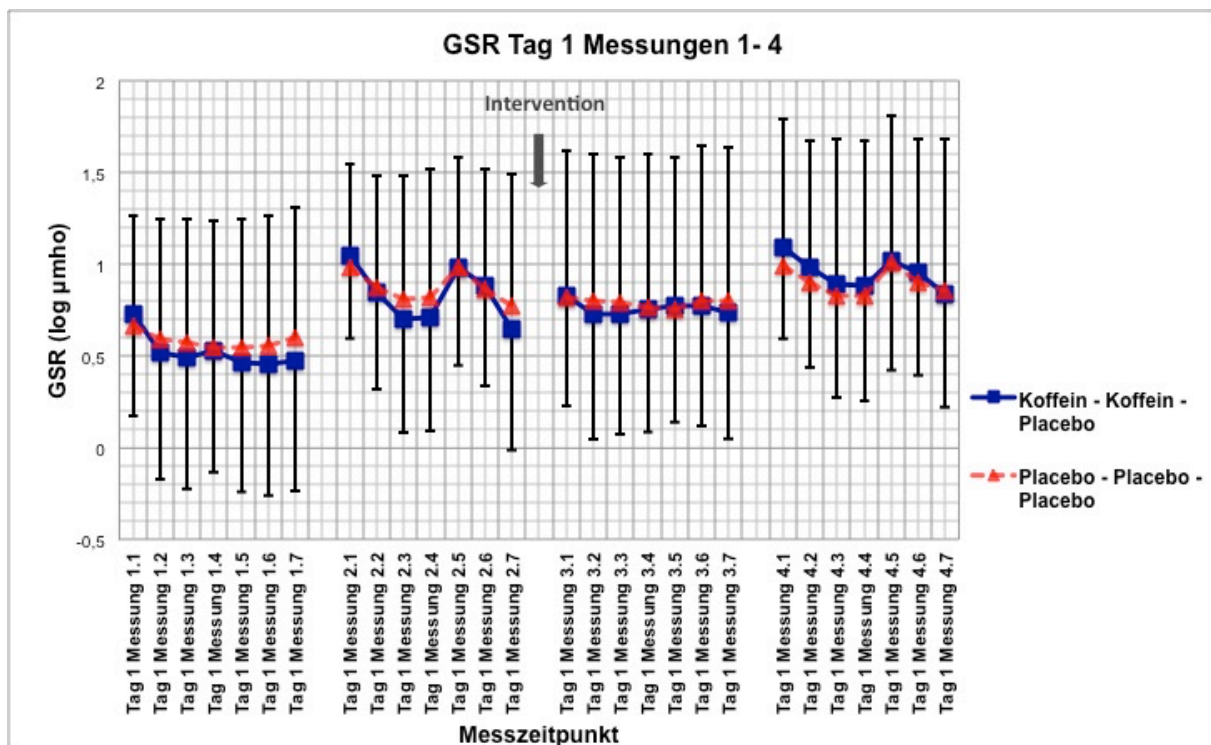


Abbildung 42: GSR in beiden Versuchsgruppen während der Messungen am 1. Messtag (Mittelwerte \pm SD). Der Pfeil markiert den Zeitpunkt der Kapseleinnahme.

Tabelle 25: Vergleich der gemittelten Galvanic skin response (GSR) Werte einer Messung zwischen der Koffein- und der Placebogruppe an Tag 1

	Koffeingruppe		Placebogruppe	
	Mittelwert [log μ mho]	SD	Mittelwert [log μ mho]	SD
Tag 1 Messung 1	0,52	$\pm 0,67$	0,58	$\pm 0,67$
Tag 1 Messung 2	0,83	$\pm 0,55$	0,87	$\pm 0,64$
Tag 1 Messung 3	0,76	$\pm 0,65$	0,79	$\pm 0,82$
Tag 1 Messung 4	0,95	$\pm 0,57$	0,90	$\pm 0,81$

Auch bei der Auswertung der Daten des 2. Messtages konnten weder für die Ruhemessungen ($F_{\text{int}}(1,19) = 0,001$; $p = 0,971$) noch für die Stressmessungen ($F_{\text{int}}(1,19) = 0,067$; $p = 0,798$) eine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren „Gruppe“ und „Messung“ nachgewiesen werden (Abbildungen 43 und Tabelle 26). Die Haupteffekte für „Gruppe“ waren ebenfalls nicht signifikant (Messungen 1 und 3: $F_{\text{group}}(1,19) = 0,3$, $p = 0,567$; Messungen 2 und 4: $F_{\text{group}}(1,19) = 0,4$, $p = 0,514$).

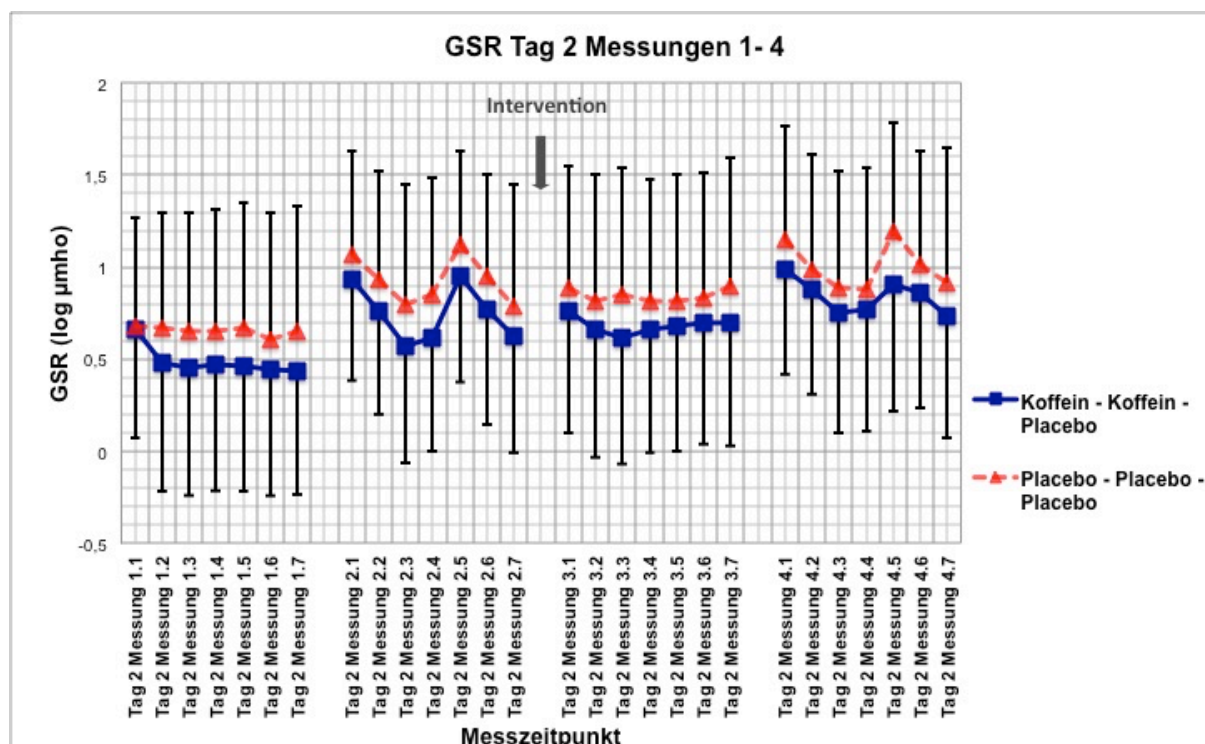


Abbildung 43: GSR in beiden Versuchsgruppen während der Messungen am 2. Messtag (Mittelwerte \pm SD). Der Pfeil markiert den Zeitpunkt der Kapsleinnahme.

Tabelle 26: Vergleich der gemittelten GSR Werte einer Messung zwischen der Koffein- und der Placebogruppe an Tag 2

	Koffeingruppe		Placebogruppe	
	Mittelwert [log μmho]	SD	Mittelwert [log μmho]	SD
Tag 2 Messung 1	0,49	$\pm 0,66$	0,65	$\pm 0,64$
Tag 2 Messung 2	0,75	$\pm 0,58$	0,93	$\pm 0,57$
Tag 2 Messung 3	0,68	$\pm 0,67$	0,85	$\pm 0,67$
Tag 2 Messung 4	0,84	$\pm 0,62$	1,00	$\pm 0,63$

An Messtag 3 lagen wiederum keine signifikanten Interaktionen zwischen „Gruppe“ und „Messung“ vor (Messungen 1 und 3: $F(1,19)= 2,222$; $p= 0,152$; Messungen 2 und 4: $F(1,19)= 1,059$; $p= 0,316$) (siehe Abbildung 44 und Tabelle 27).

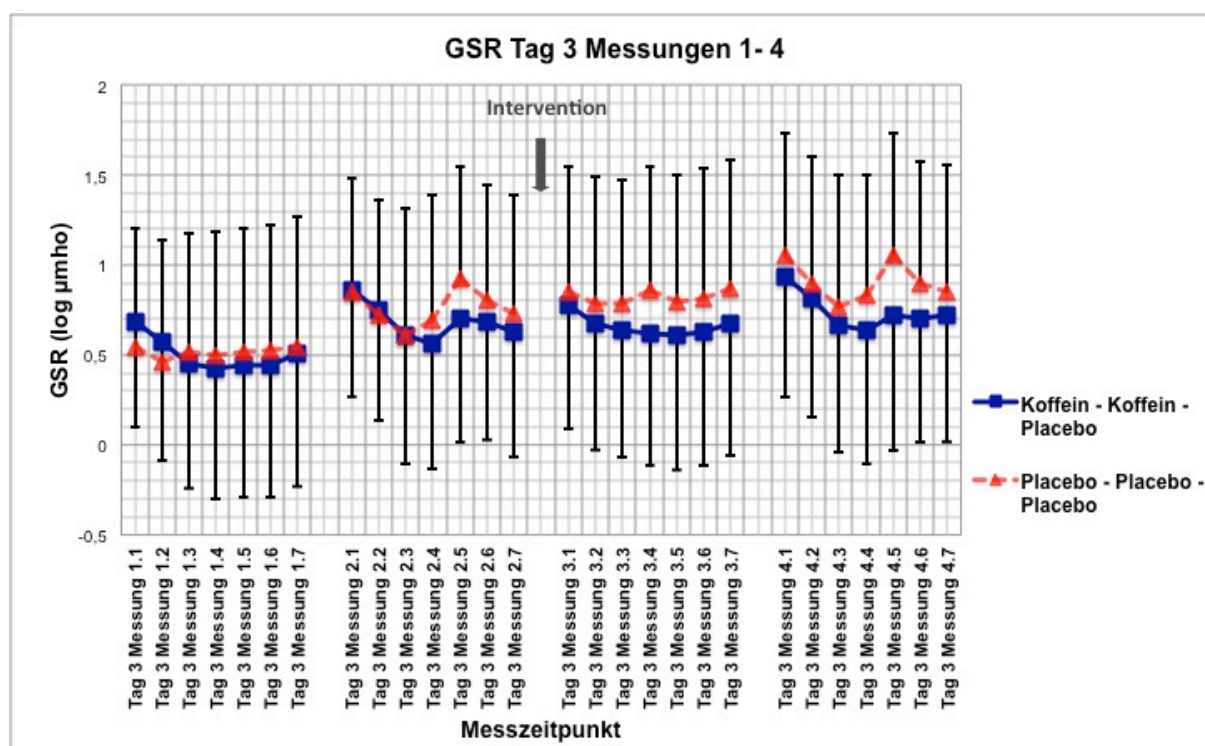


Abbildung 44: GSR in beiden Versuchsgruppen während der Messungen am 3. Messtag (Mittelwerte \pm SD). Der Pfeil markiert den Zeitpunkt der Kapseleinnahme.

Tabelle 27: Vergleich der gemittelten GSR Werte einer Messung zwischen der Koffein- und der Placebogruppe an Tag 3

	Koffeingruppe		Placebogruppe	
	Mittelwert [log μ mho]	SD	Mittelwert [log μ mho]	SD
Tag 3 Messung 1	0,50	$\pm 0,69$	0,52	$\pm 0,68$
Tag 3 Messung 2	0,68	$\pm 0,65$	0,76	$\pm 0,65$
Tag 3 Messung 3	0,66	$\pm 0,72$	0,82	$\pm 0,70$
Tag 3 Messung 4	0,74	$\pm 0,68$	0,91	$\pm 0,69$

Die Abbildungen 45 und 46 zeigen die Prä-Post-Änderungen der GSR. Die Auswertung der in Abbildung 45 gezeigten Prä-Post-Änderungen für die Ruhemessungen der GSR ergab keine signifikante Interaktion zwischen „Gruppe“ und „Messtag“ ($F_{\text{int}}(2,38) = 1,4$, $p = 0,268$). Die Auswertung der in Abbildung 46 dargestellten Prä-Post-Änderungen für die Stressmessungen der GSR ergab keine signifikante Interaktion zwischen „Gruppe“ und „Messtag“, ($F_{\text{int}}(2,38) = 2,4$, $p = 0,101$).

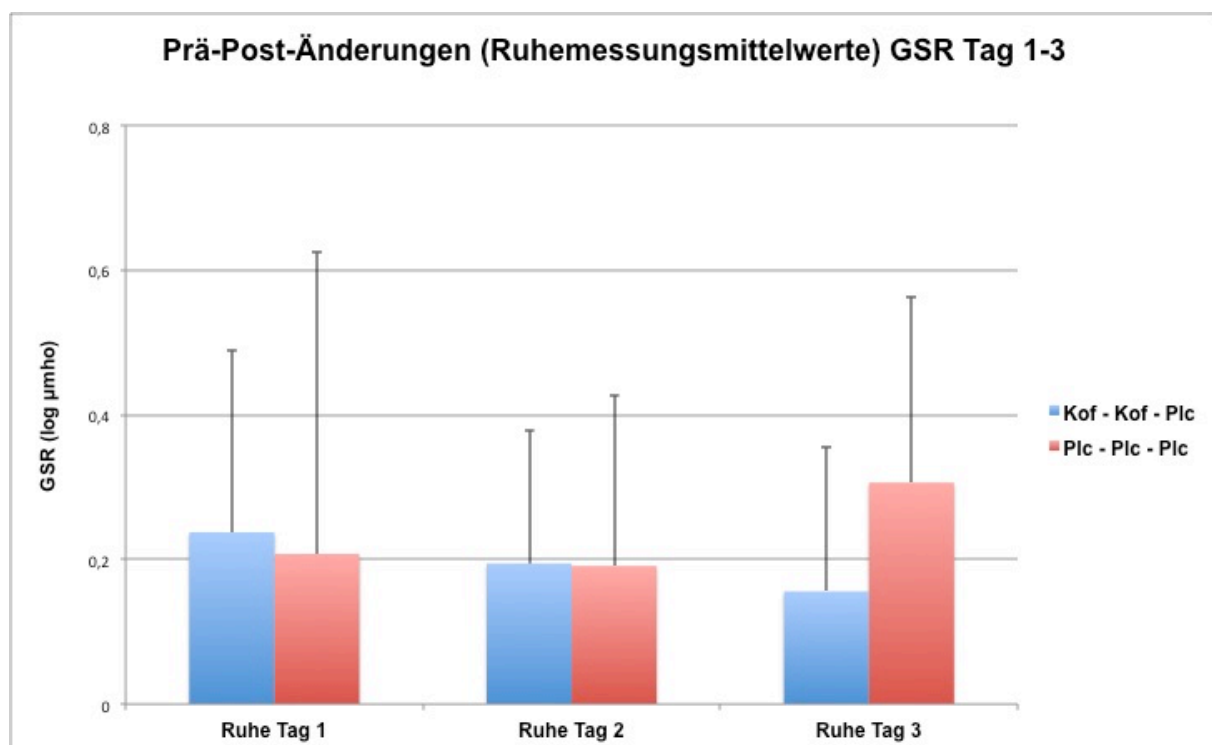


Abbildung 45: Prä-Post-Änderungen der gemittelten GSR während der Ruhemessungen (Mittelwerte Messung 4 – Mittelwerte Messung 2 an den drei Messtagen (Mittelwerte \pm SD)

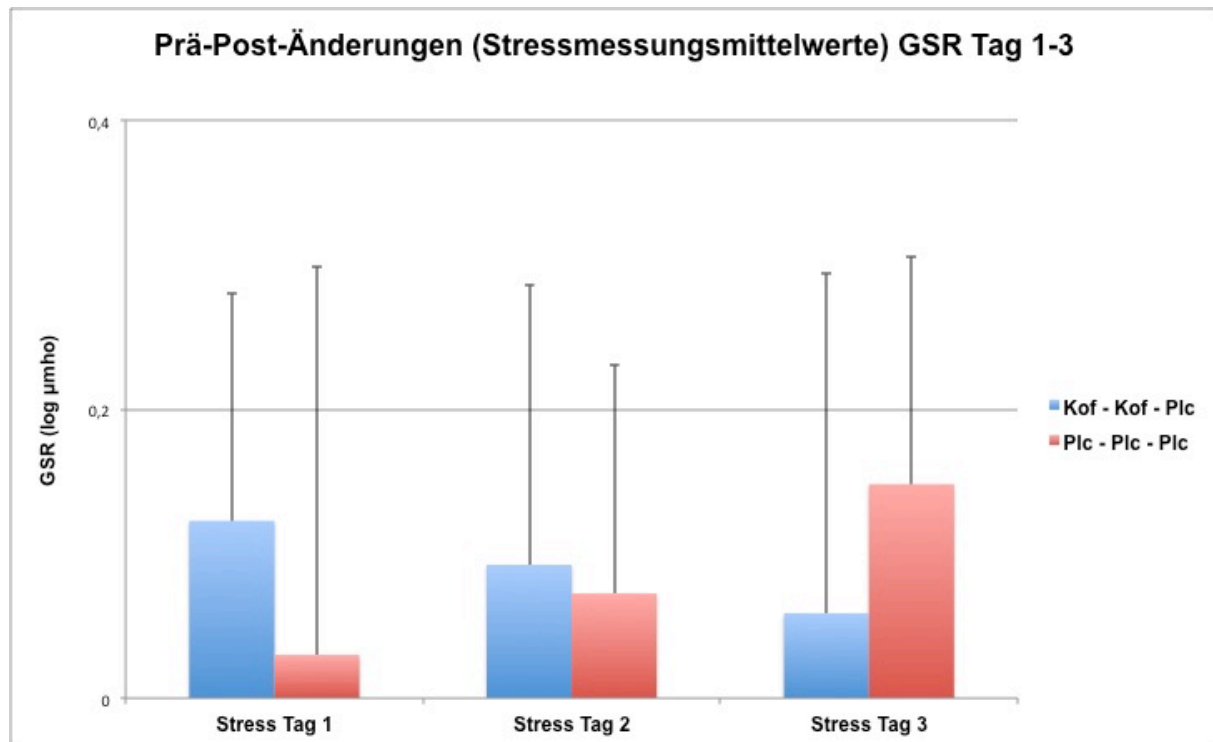


Abbildung 46: Prä-Post-Änderungen der gemittelten GSR während der Stressmessungen (Mittelwerte Messung 4 – Mittelwerte Messung 2 an den drei Messtagen (Mittelwerte \pm SD)

Bei den ANOVAs bezüglich der GSR-Werte für die kognitiven Stresstests (Abbildung 47) zeigte sich weder für „Gruppe“ und „Messung“ ($F(1,19) = 0,197$, $p = 0,662$) noch zwischen „Gruppe“, „Messung“ und „Tag“ ($F(2,38) = 1,3$, $p = 0,283$) eine signifikante Interaktion. Auch bei den Werten für die physischen Stresstests (Abbildung 48) konnten keine signifikanten Veränderungen festgestellt werden. So ergaben sich keine signifikanten Interaktionen zwischen „Gruppe“ und „Messung“ ($F(1,19) = 0,760$, $p = 0,394$) und zwischen „Gruppe“, „Messung“ und „Tag“ ($F(2,38) = 1,0$, $p = 0,366$).

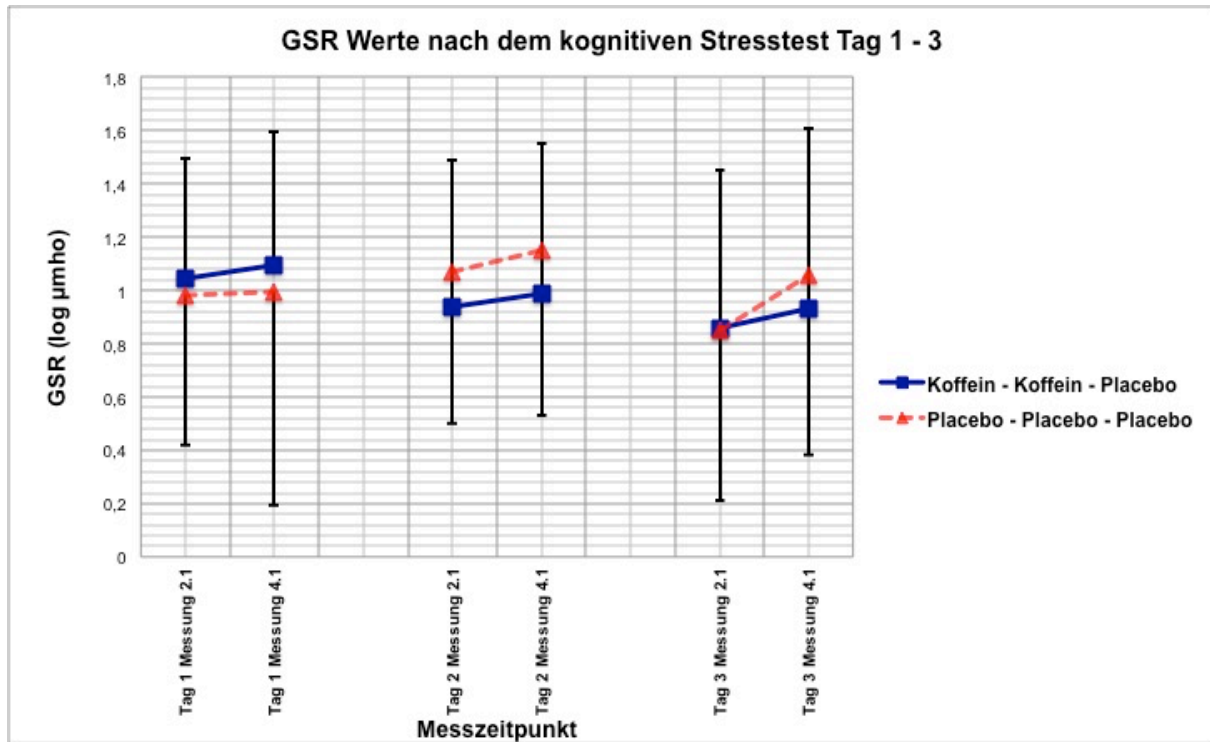


Abbildung 47: Gemittelte GSR Werte unmittelbar nach den kognitiven Stresstests an den drei Messtagen (Mittelwerte \pm SD)

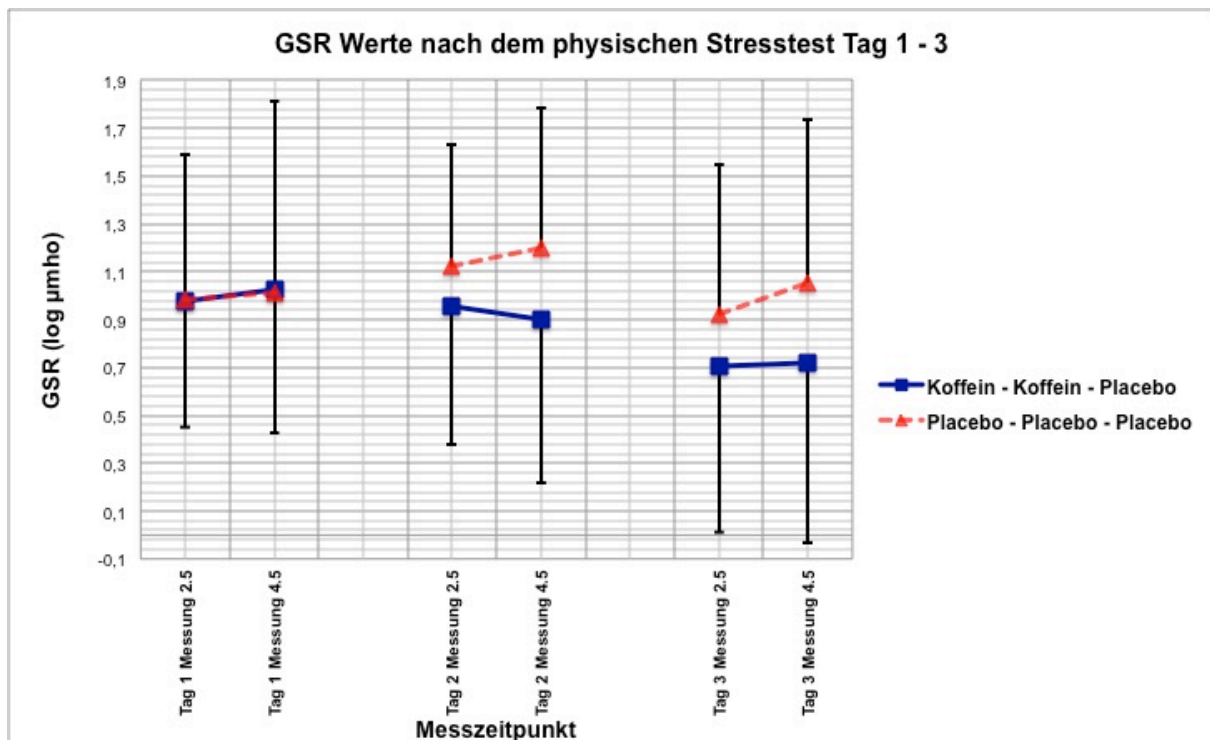


Abbildung 48: Gemittelte GSR Werte unmittelbar nach den physischen Stresstests an den drei Messtagen (Mittelwerte \pm SD)

4.2.10 Normo-to-Tachy Ratio im Elektrogastrogramm (EGG)

Die Normo-to-Tachy Ratio im EGG nahm in der Placebogruppe an allen drei Tagen von der ersten zur zweiten Ruhemessung zu. In der Koffeingruppe war eine Zunahme nur an Messtag 3 zu sehen, während an den ersten beiden Messtagen die Werte von der ersten zur zweiten Ruhemessung abnahmen (Abbildung 49, Tabelle 28). Die Varianzanalyse bestätigte eine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren „Gruppe“, „Messtag“ und „Messung“ ($F_{\text{int}}(2,30) = 3,4$, $p = 0,047$). Post-hoc Analysen für Messtag 1 zeigten einen statistischen Trend für eine Interaktion zwischen den Faktoren „Gruppe“ und „Messung“ ($F_{\text{int}}(1,15) = 3,1$, $p = 0,098$), während die Interaktionen an den Messtagen 2 und 3 nicht signifikant waren (Tag 2: $F_{\text{int}}(1,15) = 1,9$, $p = 0,191$; Tag 3: $F_{\text{int}}(1,15) = 1,1$, $p = 0,319$). Separate Auswertungen nach Gruppe ergaben eine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren „Gruppe“ und „Messung“ in der Koffeingruppe ($F_{\text{int}}(2,14) = 4,7$, $p = 0,027$), nicht aber in der Placebogruppe ($F_{\text{int}}(2,16) = 0,6$, $p = 0,563$). Somit bewirkte Koffein an Tag 1 eine Abnahme der Normo-to-Tachy Ratio im EGG, am Tag 2 war diese Abnahme schon nicht mehr signifikant.

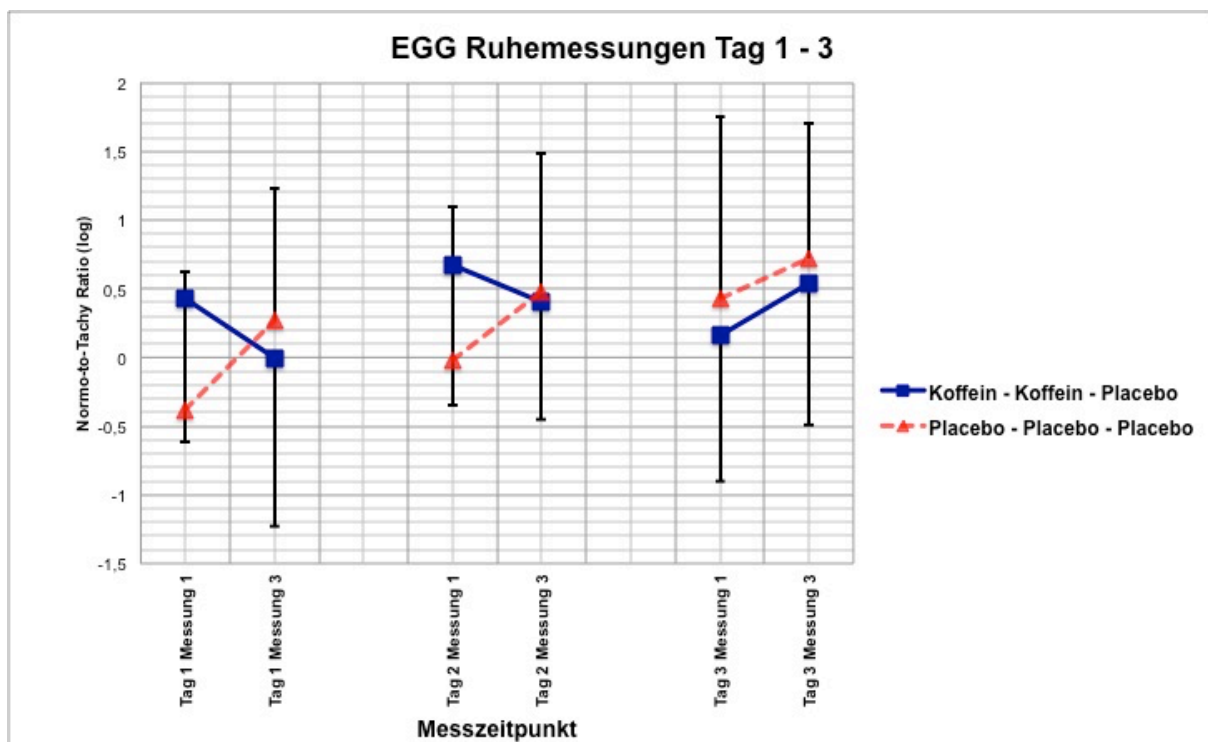


Abbildung 49: EGG Mittelwerte beider Gruppen in den Ruhemessungen 1 und 3 (vor und nach der Intervention) an allen drei Messtagen (Mittelwerte \pm SD)

Tabelle 28: Vergleich der gemittelten EGG Werte der Messungen 1 und 3 an allen drei Messtagen zwischen der Koffein- und der Placebogruppe

	Koffeingruppe		Placebogruppe	
	Mittelwert [Normo-to-Tachy Ratio log]	SD	Mittelwert [Normo-to-Tachy Ratio log]	SD
Tag 1 Messung 1	-0,38	± 1,01	0,42	± 1,04
Tag 1 Messung 3	0,27	± 0,96	-0,01	± 1,22
Tag 2 Messung 1	-0,02	± 1,12	0,66	± 1,02
Tag 2 Messung 3	0,47	± 1,01	0,41	± 0,86
Tag 3 Messung 1	0,42	± 1,32	0,16	± 1,06
Tag 3 Messung 3	0,72	± 0,98	0,53	± 1,02

5. Diskussion

Bei dieser Studie handelte es sich um eine randomisierte, doppelt verblindete Arbeit zur Untersuchung von konditionierten Effekten auf den Blutdruck und weitere autonome Parameter. Hierbei gab es zwei Gruppen: Eine Versuchsgruppe, die an den Messtagen 1 und 2 eine Koffein-Kapsel und an Messtag 3 eine Placebo-Kapsel erhielt, sowie eine Kontrollgruppe, die an allen drei Messtagen eine Placebo-Kapsel einnahm. Dabei wurde ein Modell zur klassischen Konditionierung eingesetzt. Die Absicht dieser Versuche war es abzuklären, ob Effekte von Koffein auf den Blutdruck und andere autonome Parameter klassisch konditioniert werden können.

5.1 ZUSAMMENFASSUNG DER HAUPTERGEBNISSE: WIRKUNG VON KOFFEIN UND KLASSISCHER KONDITIONIERUNG AUF DIE ZIELPARAMETER

Bei der Auswertung der systolischen Blutdruckwerte an Messtag 1 zeigte sich während der Ruhemessung und unmittelbar nach dem kognitiven Stresstest nach Koffeingabe im Vergleich zur Kontrollgruppe ein signifikanter Anstieg des systolischen Blutdrucks. Dieser Anstieg nahm in der Koffeingruppe über die drei Messtage hinweg signifikant ab, während sich in der Kontrollgruppe keine Änderung ergab. Somit zeigte sich ein blutdrucksteigernder Effekt von Koffein auf den systolischen Blutdruck lediglich an Tag 1, und zwar während Ruhe und nach dem kognitiven Stresstest. Dieser Effekt nahm an den beiden Folgetagen linear ab. Ein Anhaltspunkt für eine Konditionierung des Blutdruckanstiegs an Tag 3 ergab sich somit nicht.

Bei der Auswertung der diastolischen Blutdruckwerte konnte sowohl an Messtag 1 als auch an Messtag 2 im Gruppenvergleich der zweiten Ruhemessungen ein blutdrucksteigernder Effekt von Koffein nachgewiesen werden, der an Tag 3 nicht mehr zu beobachten war. An Tag 1 konnte ein Koffeineffekt zusätzlich auch im Vergleich der Stressmessungen aufgedeckt werden: Vor allem unmittelbar nach dem kognitiven Stresstest stieg der diastolische Blutdruck nach Koffeingabe im Vergleich zur Kontrollgruppe an. Dieser Blutdruckanstieg unter kognitiver Belastung konnte an den Tagen 2 und 3 nicht mehr beobachtet werden. Bei Betrachtung der Änderungen über die drei Tage hinweg konnte sowohl in den Ruhemessungen als auch in den Stressmessungen sowie unmittelbar nach dem kognitiven Stresstest eine lineare Abnahme des diastolischen Blutdruckanstiegs in der Koffeingruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden. Ein Anhaltspunkt für eine Konditionierung des Blutdruckanstiegs an Tag 3 ergab sich somit nicht.

Bei der entsprechenden Auswertung der Herzfrequenzwerte während der Ruhemessungen zeigte sich kein Effekt von Koffein an den ersten beiden Messtagen. Einen interessanten Befund erbrachte die Auswertung der Herzfrequenz unmittelbar nach dem physischen Stresstest an den Messtagen 1 und 2: Diese nahm in der Koffeingruppe nach Intervention stärker ab als in der Placebogruppe. Bemerkenswerterweise war diese Abnahme der Herzfrequenz in der Koffeingruppe auch noch an Tag 3 zu beobachten. Möglicherweise findet sich hier ein Hinweis auf eine Konditionierung der Herzfrequenzabnahme in Reaktion auf den physischen Stresstest. Einschränkend ist jedoch zu erwähnen, dass separate Auswertungen an den einzelnen Messtagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten.

Das Verhältnis von normaler zu tachygastrischer Magenaktivität nahm unter Ruhe in der Koffeingruppe am 1. Messtag, aber nicht mehr an den folgenden Messtagen im Vergleich zur Placebogruppe signifikant ab. Ein Anhaltspunkt für eine Konditionierung dieses Effekts von Koffein auf die Magenaktivität an Tag 3 ergab sich somit nicht. Die Aufzeichnungen des Elektrogastrogramms während der Stressmessungen konnten aufgrund starker Bewegungsartefakte nicht ausgewertet werden.

Die Auswertungen der Herzfrequenzvariabilität (RMSSD) und der Hautleitfähigkeit (GSR) ergaben weder in Ruhe noch unter Stress einen Anhaltspunkt für einen Effekt von Koffein an den ersten beiden Tagen und entsprechend auch nicht für eine Konditionierung an Tag 3.

5.2 METHODIK UND METHODENKRITIK DER STUDIE

Das Protokoll (siehe II. im Anhang) zur Durchführung der Messungen erwies sich als praktikabel und gut durchführbar. Es gab während der Messungen keine unerwünschten Nebenwirkungen oder andere, die Untersuchung störenden Faktoren. Keiner der Studienteilnehmer hat die Studie vorzeitig abgebrochen.

Sowohl der psychologische als auch der physikalische Stressor führten zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems, was anhand der Messwerte, z. B. durch eine Erhöhung des Blutdrucks sowie der Herzfrequenz, deutlich nachgewiesen werden konnte. Zudem kam es zu einem signifikanten Anstieg des subjektiven Stresslevels. Dies war auch bei den Wiederholungsmessungen der Fall, was für die Verwendung dieser Stressoren im vorliegenden Versuchsdesign spricht.

Besonders hervorzuheben ist das kontrollierte Design dieser Arbeit. So wurden an den Messtagen 1 und 2 wiederholt Baselinemessungen unter Ruhebedingungen durchgeführt, die als Vergleich für die Änderungen nach Intervention herangezogen werden konnten. Zudem erfolgte die Verabreichung von Koffein beziehungsweise des Placebos doppelblind, wodurch mögliche Erwartungseffekte kontrolliert werden konnten.

Die Wirkung von Koffein wurde zwischen 30 und 90 Minuten nach Einnahme der Kapsel erwartet. Dass dieser Zeitraum adäquat war, konnte anhand der Messdaten, vor allem der Erhöhung des systolischen und diastolischen Blutdrucks an Messtag 1, belegt werden. Die volle Bioverfügbarkeit von Koffein (90-100%) liegt je nach Konstitution etwa 30 bis 45 Minuten nach oraler Einnahme vor (Blanchard et Sawers, 1983). Die Halbwertszeit von Koffein liegt zwischen 2,5-7,5 Stunden, im Durchschnitt etwa bei 5,7 Stunden (Statland et Demas, 1980). Die dabei verwendete Dosis von Koffein lag zwischen 5 mg und 8 mg Koffein pro Kilogramm Körpergewicht. In der hier vorgestellten Arbeit enthielten die Kapseln der Koffeingruppe an Messtag 1 und 2 jeweils 250 mg Koffein. Für einen 70 kg schweren Menschen bedeutet dies eine Menge von 3,5 mg Koffein pro Kilogramm Körpergewicht. Auch wenn die hier verwendete Menge an Koffein pro Kilogramm Körpergewicht geringer ist als in der Arbeit von Statland und Demas (1980), so kann doch anhand der Messwerte der Effekt des Koffeins bis zum Ende der Aufzeichnungen belegt werden. Dies schließt einen vorzeitigen Wirkungsverlust aus. Dennoch steht zur Diskussion, ob die in diesen Versuchen verwendete Menge von 250 mg Koffein möglicherweise doch zu gering für einen konditionierten Effekt war.

Die Aufzeichnung der Messdaten mit dem Biopac MP 150 Verstärkersystem sowie der AcqKnowledge 4.1 Software gestaltete sich für fast alle Parameter problemlos. Aufgrund von Bewegungsartefakten während der Stressmessungen und während einiger Ruhemessungen konnten jedoch nur EGG-Daten von 17 Probanden (acht in der Koffeingruppe, neun in der Placebogruppe) in die Analyse mit einbezogen werden. Die Ergebnisse der EGG-Analysen sind daher als vorläufig zu betrachten.

Wie bereits im Kapitel 1.5.1 erwähnt, unterliegt der Blutdruck einem biphasischen Verlauf mit je einem Gipfel am Vormittag (zwischen 9 und 12 Uhr) und einem Gipfel am Nachmittag (zwischen 15 und 18 Uhr) (Hassler et Burnier, 2005). Des Weiteren wird der Blutdruck durch Hormone, aber auch durch andere Faktoren wie dem intravasalen Volumen, beeinflusst. Da diese Faktoren ebenfalls tageszeitabhängig sind, wurden die

Messungen der Probanden jeweils zur selben Tageszeit durchgeführt (zum Beispiel immer um 9 Uhr oder um 17 Uhr). Im Durchschnitt begannen die Messungen in den beiden Gruppen in etwa um dieselbe Uhrzeit (12:15 Uhr $\pm 2,38$ SD in der Placebogruppe versus 12:00 Uhr $\pm 3,20$ SD in der Koffeingrouppe). Mögliche weitere Störfaktoren, wie z. B. ernährungsspezifische Unterschiede oder das aktuelle Stressniveau, wurden durch die Nüchternheit der Probanden vor den Messungen und durch das Abfragen der Stresslevel minimiert.

Die Anzahl der Studienteilnehmer war mit 21 relativ gering. Jedoch handelte es sich bei dieser Untersuchung um eine Pilotstudie, deren Ziel es war, abzuklären, inwieweit weitere Studien zur Konditionierung des Blutdrucks und anderer autonomer Parameter mit Hilfe von Koffein oder auch pharmakologischer Substanzen lohnenswert erscheinen.

Durch die Auswertung der Fragebögen zeigte sich, dass 18 der 21 Probanden regelmäßig Koffein zu sich nahmen. Bei der Einteilung der Probanden in die zwei Versuchsgruppen sowie während der Auswertung der Daten wurde jedoch die Menge des täglichen Koffeinkonsums nicht berücksichtigt. Es ist somit fraglich, inwiefern die unterschiedliche Vorerfahrung mit Koffein die Studienergebnisse beeinflusst haben könnte. Arbeiten von Silverman et al. sowie Evans (beide 1992) als auch Griffiths et al. (1996) belegen eine gewisse Toleranzentwicklung gegenüber Koffein. Zukünftige Studien sollten deshalb die Vorerfahrung der Probanden mit Koffein mit einbeziehen. Dies kann zum Beispiel durch Stratifizierung bei der Gruppeneinteilung entsprechend des individuellen Koffeinkonsums geschehen. Zu überlegen wäre auch, nur Probanden ohne regelmäßigen Koffeinkonsum in zukünftige Studien einzuschließen, um möglicherweise den blutdrucksteigernden Effekt von Koffein und somit auch einen möglichen Konditionierungseffekt zu vergrößern.

Bei der Randomisierung der Probanden auf die beiden Versuchsgruppen wurden acht Männer und drei Frauen der Placebogruppe zugewiesen, wohingegen sich die Geschlechterverteilung in der Kontrollgruppe mit fünf männlichen und fünf weiblichen Probanden ausgewogen darstellte. Männer, die im Vergleich zu Frauen oftmals schwerer und größer sind, haben in der Regel auch etwas höhere Blutdruckwerte als Frauen. Da in der Placebogruppe mehr Männer als Frauen eingeschlossen waren, könnte der Mittelwert des systolischen sowie auch des diastolischen Blutdrucks ungleich über die Gruppen verteilt gewesen sein. Tatsächlich waren die Mittelwerte des systolischen

Blutdrucks in der 1. Ruhemessung an Tag 1 in der Placebogruppe etwas höher (122,97 mmHg \pm 11,97) als in der Koffeingruppe (115,91 mmHg \pm 14,36) ($p= 0,039$). Über beide Gruppen hinweg lag der durchschnittliche systolische Blutdruck in der 1. Ruhemessung an Tag 1 bei den Männern ($n= 13$) bei 124,77 mmHg (\pm 13,21 SD) und bei den Frauen ($n= 8$) bei 111,21 mmHg (\pm 8,84 SD). Im t -Test war dieser Unterschied jedoch nicht signifikant ($p= 0,420$). Somit erscheinen Einflüsse des Geschlechts auf die Ausgangswerte des Blutdrucks eher unwahrscheinlich zu sein.

5.3 DISKUSSION DER ERGEBNISSE VOR DEM HINTERGRUND DER BESTEHENDEN LITERATUR

Zielsetzung der Arbeit war es, zu überprüfen, ob durch Koffeineinnahme bedingte Änderungen von autonomen Parametern wie Blutdruck, Herzfrequenz, Herzfrequenzvariabilität und Hautleitfähigkeit klassisch konditionierbar sind und somit an Tag 3 auch durch die Placebogabe in Kombination mit dem konditionierten Reiz hervorgerufen werden können. Wie die Ergebnisse zeigten, konnten keine konditionierten Effekte von Koffein auf den Blutdruck, die Hautleitfähigkeit oder die Herzfrequenzvariabilität nachgewiesen werden. Lediglich die Auswertung der Herzfrequenzänderung nach dem physikalischen Stresstest ergab einen möglichen Hinweis auf eine konditionierte Herzfrequenzabnahme in der Koffeingruppe am Tag 3. Im Folgenden sollen diese Ergebnisse zur Konditionierung vor dem Hintergrund der bestehenden Literatur diskutiert werden.

Zu Beginn soll aufgezeigt werden, welche Koffeineffekte in anderen experimentellen Studien gefunden wurden. Mehrere Studien berichteten von stimulierenden Effekten des Koffeins, zum Beispiel auf die subjektive Wachheit (Nehlig et al., 1992), die Hautleitfähigkeit (Smith et al., 1993) sowie auf den systolischen und den diastolischen Blutdruck (Rush et al., 1993). In einer Arbeit zur sympathomimetischen Wirkung von Paraxanthin (ein Xanthinderivat und Hauptmetabolit von Koffein im menschlichen Körper) und Koffein konnten Benowitz et al. (1995) leichte, jedoch nicht signifikante, anregende Effekte von oral verabreichtem Koffein (entweder 2 oder 4 mg Koffein pro Kilogramm Körpergewicht) auf den systolischen Blutdruck, die Hautleitfähigkeit sowie das subjektive Stresslevel nachweisen. Lediglich bei den diastolischen Blutdruckwerten konnte eine signifikante Steigerung der Messwerte nach Gabe von Koffein gefunden werden. Die Ergebnisse der hier vorgestellten Arbeit decken sich somit teils mit den Ergebnissen von Benowitz et al. (1995).

An Messtag 1 konnte ein signifikanter anregender Koffeineffekt auf den systolischen und den diastolischen Blutdruck aufgezeigt werden. Dieser konnte an Messtag 2 noch beim diastolischen Blutdruck festgestellt werden. Die Ergebnisse von Nehlig et al. (1992) und Benwoitz et al. (1995) bezüglich einer gesteigerten Hautleitfähigkeit nach Koffeingabe konnten in dieser Arbeit nicht reproduziert werden. Die von Smith et al. (1993) beschriebene gesteigerte Wachheit nach Koffeingabe wurde in dieser Untersuchung nicht überprüft.

Es gibt bereits Vorstudien zur klassischen Konditionierung von Koffeineffekten. In zwei Experimenten kam Flaten (1998) zu inkonsistenten Ergebnissen. Im ersten Experiment konnte er einen signifikanten, aber nicht konditionierbaren Anstieg des diastolischen Blutdrucks nach Koffeingabe (mittels eines mit Koffein versetzten Orangensafts) nachweisen. Im zweiten Experiment konnte er sowohl einen Anstieg des systolischen als auch des diastolischen Blutdrucks nach Koffeingabe (ebenfalls mittels mit Koffein versetzten Orangensafts) nachweisen, welcher aber wiederum nicht konditioniert werden konnte. Die unterschiedlichen Ergebnisse dieser beiden Experimente erklärte Flaten mit verschiedenen Tageszeit-Messpunkten. Ebenfalls im Jahr 1998 berichtete Flaten wiederum von leichten Anstiegen des Blutdrucks nach Gabe von Koffein sowie nach Gabe eines Placebos zur Testung eines konditionierten Effekts, welche jedoch nicht signifikant waren. Der dabei als Placebo verwendete koffeinfreie Kaffee sollte als konditionierter Reiz wirken, indem er den Geruch und den Geschmack von normalem Kaffee imitierte. Nach Placebogabe kam es diesmal zu einem Gefühl der gesteigerten Erregung und einem Gefühl von Wachheit, welche sonst von den Probanden mit Kaffee in Verbindung gebracht wurden. In weiteren Studien (1999 sowie 2003) gelang es Flaten, diese Ergebnisse zu reproduzieren. Zusätzlich zur subjektiven Wachheit wurde auch die physische Erregung (gemessen mittels Hautleitfähigkeit) durch die Gabe von entkoffeiniertem Kaffee gesteigert.

Gemein ist diesen Arbeiten, dass sie sowohl Effekte auf den systolischen als auch den diastolischen Blutdruck zeigten, diese aber nur in der Arbeit von 1998 signifikant waren. Eine Konditionierung dieser Koffeineffekte auf den Blutdruck konnte in keiner der Studien gezeigt werden. Jedoch konnte belegt werden, dass die Effekte des Koffeins auf die physiologische Wachheit und die Erregung konditionierbar sind. Auch die hier vorgestellte Arbeit zeigte Effekte von Koffein auf den Blutdruck und die Herzfrequenz, wäh-

rend sich jedoch keine Effekte auf die Hautleitfähigkeit fanden. Die kardiovaskulären Effekte von Koffein konnten nicht konditioniert werden. Ein Unterschied zu den Studien von Flaten et al. (1998; 1999 sowie 2003) liegt in der Art des konditionierten Reizes. Während Flaten auf die kaffeespezifischen Reize von entkoffeiniertem Kaffee zurückgriff, kam in der vorliegenden Studie reines Koffein in Kombination mit der grünen Erdbeermilch zum Einsatz.

Hier schließt sich zunächst die Frage an, ob die grüne Lavendel-Erdbeermilch ein ausreichend starker, neuartiger Reiz war, um eine konditionierte Reaktion zu erzielen. Die Neuartigkeit der grünen Milch wurde am 1. Messtag mit durchschnittlich $7,1 \pm 2,6$ von 10 Punkten (MW \pm SD) bewertet und darf somit als gegeben angesehen werden. Die Verwendung einer grün gefärbten, nach Erdbeere und Lavendel schmeckenden Milch als neutraler Reiz wurde bereits mehrfach erfolgreich von Goebel et Schedlowski (2008), Albring et al. (2012) sowie Vits, Schedlowski et al. (2013) zur klassischen Konditionierung verwendet. Im Vergleich mit der hier vorgestellten Studie zielten diese Arbeiten jedoch auf die Konditionierung des Immunsystems ab. Da eine Konditionierung der oben vorgestellten Parameter auf diesem Weg nachweislich nicht möglich war, muss überdacht werden, ob eine Konditionierung mit der grün gefärbten Milch lediglich beim Immunsystem erfolgreich ist und nicht auf das autonome Nervensystem übertragen werden kann. Garcia und Koelling zeigten 1966, dass gewisse „Reiz-Reaktions-Kombinationen“ keineswegs konditioniert werden können, andere dafür jedoch um einiges leichter (Garcia et Koelling, 1966). Dies wird als sogenannter Garcia-Effekt bezeichnet. Einen weiteren Ansatz bietet Seligmans „Theorie der Preparedness“ (1971). Demnach sind Lebewesen auf bestimmte Reiz-Reaktions-Kombinationen genetisch vorbereitet. Dies ist eine Art von natürlicher Selektion, die wichtig ist, um eine schnellere Anpassung an die Umwelt zu fördern. Wenn man dieser Theorie folgt, so ist es möglich, dass die grün gefärbte Erdbeermilch in Kombination mit Koffein keinen ausreichenden Reiz darstellt, um eine Reaktion des Blutdrucks zu konditionieren.

Auch die für die Konditionierung gewählte Anzahl an Kopplungen zwischen UR und US könnte eine wichtige Rolle spielen. So waren es Garcia et al. (1966), welche die Begriffe des „One Trial Learning“ und des „Long Delay Learning“ prägten. In ihren Versuchen boten sie Ratten eine farb- und geruchlose Saccharinlösung an, welche diese bereitwillig tranken. Im Anschluss daran wurden die Ratten mit starker Röntgenstrahlung beschossen, welche bei ihnen massive Übelkeit hervorrief. Daraufhin verweigerten die

Ratten im weiteren Verlauf die Aufnahme der Saccharinlösung. Hierdurch konnte gezeigt werden, dass eine unkonditionierte Reaktion (Übelkeit) längst schon durch eine einzige Exposition gegenüber dem unkonditionierten Reiz (Röntgenstrahlung) sowie dem konditionierten Reiz (Saccharinlösung) erzielt werden konnte.

Dies wird auch als „One Trail Learning“ bezeichnet. Darüber hinaus konnte die Arbeitsgruppe um Garcia belegen, dass eine Konditionierung ebenfalls noch erfolgreich war, wenn die Ratten den beiden Reizen zu unterschiedlichen Zeitpunkten ausgesetzt wurden (Garcia et al., 1966).

Nach bisheriger, inzwischen überholter Auffassung sollte zwischen dem unkonditionierten Reiz und der unkonditionierten Reaktion nicht mehr als eine Minute liegen. Jedoch konnten bei jenen Untersuchungen noch nach Stunden die gleichen Ergebnisse erreicht werden. Dies wird seither als „Long Delay Learning“ bezeichnet. Die einzige Voraussetzung dafür war, dass zwischenzeitlich keine nennenswerten anderen Reize dargeboten wurden (Garcia et al., 1966). In der hier vorgestellten Arbeit wurden die Probanden dem neutralen bzw. später dem konditionierten Reiz dreimal ausgesetzt, um eine konditionierte Reaktion auf den Blutdruck zu erzielen. Ferner verging zwischen der Einnahme der grünen Milch in Kombination mit der Kapsel und dem Anfluten des Koffeins lediglich eine halbe Stunde, in der die Probanden keinen anderen Reizen ausgesetzt waren. Auch bei der durch Martin Seligman als „Sauce-béarnaise-Syndrom“ benannten „Conditioned taste aversion“ darf es durchaus zu längeren Latenzzeiten zwischen der Nahrungsaufnahme und der Reaktion kommen (Seligman, 1971). Möglicherweise ist das jedoch eine Ausnahme, um das Überleben zu sichern. Da die Ratings zur Frage, wie unangenehm der Geruch und der Geschmack der Milch gewesen seien, keine signifikanten Gruppenunterschiede zeigten, lässt sich eine „conditioned taste aversion“ jedoch im vorliegenden Versuch weitestgehend ausschließen.

Benedetti et Carlino (2015) zeigten, dass die Bedeutung, welche einem Reiz durch ein Individuum zugemessen wird, ebenfalls eine entscheidende Rolle im Lernprozess und somit auch für die Konditionierung spielt. Dies könnte bedeuten, dass die grüne Milch kein angemessener Reiz war, um eine Konditionierung des Blutdrucks zu ermöglichen. Hiergegen spricht jedoch der erfolgreiche Einsatz dieses konditionierten Stimulus in anderen Studien (Goebel et Schedlowski, 2008; Albring et al. 2012; Vits, Schedlowski et al., 2013).

Überdies muss überdacht werden, ob die grüne Milch ausreichend häufig dargeboten wurde, um eine Konditionierung zu erzielen. Goebel et al. (2005) zeigten, dass eine einmalige Kombination von Interferon beta-1a mit der grünen Milch nicht ausreichte, um eine konditionierte Reaktion im Immunsystem hervorzurufen. Im Verlauf ihres Experimentes kombinierten sie die grün gefärbte Milch dann fünfmal mit der Gabe von Interferon beta-1a, um eine konditionierte Reaktion zu erzielen. Vits und Schedlowski (2013) verwendeten in ihrer Arbeit zur Konditionierung des Immunsystems bei Hausstauballergikern ebenfalls fünf Tage zur Konditionierung. Flaten wählte für seine Experimente zum Thema Konditionierung mit Koffein je nach Design und Zweck der Studie zwischen einem (Flaten 1998) und vier Tage (mit einem Tag Baselinemessung; Flaten, 1999) für die Konditionierung. Elder et al. (1973) veranschlagten bei ihren Versuchen zur Konditionierung des Blutdrucks mithilfe von Licht acht Sitzungen, die jeweils am Vor- und Nachmittag von vier aufeinanderfolgenden Tagen stattfanden. Eine Woche später fand zu einer einmaligen Kontrolle die neunte Sitzung statt. Colloca et al. (2010) konnten zeigen, dass die Zahl der Sitzungen direkt mit einem konditionierten Effekt sowie der Stärke dieses Effektes zusammenhängt. Je mehr Sitzungen durchgeführt wurden, desto stärker und länger hielt die konditionierte Reaktion an. Dies galt sowohl für Placebo- als auch für Noceboeffekte. Demzufolge ist es also fraglich, ob die hier für die Konditionierung verwendeten zwei Tage ausreichend waren. Dennoch konnten Benedetti et al. (1999; 2003 sowie 2004) in mehreren Arbeiten zeigen, dass zwei Tage für eine Konditionierung ausreichten.

Bei Schedlowskis Versuchen mit der grünen Milch erhielten gesunde Probanden das Immunsuppressivum Cyclosporin A. Diese hatten keine Vorerfahrung mit dem Medikament (Goebel, Schedlowski et al., 2002). Auch die in Ader und Cohens Versuchen zur Konditionierung des Immunsystems herangezogenen Ratten waren, was das Studienmedikament Cyclophosphamid anbelangt, nicht vorerfahren (Ader et Cohen, 1975). Bei einem ähnlichen Versuchsansatz mit der grünen Milch zur Konditionierung mit Hausstauballergikern hingegen war den Probanden das Medikament zuvor bekannt (Goebel, Schedlowski et al., 2008). Hierbei konnte belegt werden, dass durch die Konditionierung nicht nur die subjektiv empfundenen Symptome von allergischem Heuschnupfen gemildert wurden, sondern dass darüber hinaus auch eine Modulation des Immunsystems induziert werden konnte. Dieses Konditionierungsmodell wurde 2012 erneut eingesetzt, um zu überprüfen, ob nach einer längeren Pause eine Rekonditionierung möglich ist (Albring et al., 2012).

Dabei stellte sich heraus, dass weder eine einmalige Reexposition gegenüber dem CS noch die bloße Erwartung eines immunsuppressiven Effekts durch die Einnahme eines immunsuppressiven Medikaments ausreichte, um eine CR zu erzielen. Erst ab vier CS Reexpositionen konnte ein solcher Effekt wieder nachgewiesen werden.

Ein weiteres Ergebnis der vorliegenden Studie, das es zu diskutieren gilt, ist der möglicherweise konditionierte Herzfrequenzabfall nach dem physischen Stresstest. Auch Flaten konnte bereits Koffeineffekte auf die Herzfrequenz nachweisen, diese jedoch nicht konditionieren (Flaten 1999; 2004). Hierbei kam es, wie auch schon zuvor von Mosqueda-Garcia et al. (1993) sowie Mikalsen et al. (2001) beschrieben, zu einem Anstieg des Blutdrucks und einem Abfall der Herzfrequenz. Diese Effekte erwiesen sich jedoch im Vergleich zu jenen aus dem Jahr 1999 als schwach. Wie die Auswertung der Herzfrequenzdaten dieser Arbeit unmittelbar nach dem physischen Stresstest an den Messtagen 1 und 2 zeigte, nahm die Herzfrequenz nach der Intervention in der Koffeingruppe stärker ab als in der Placebogruppe. Bemerkenswerterweise war diese Abnahme der Herzfrequenz in der Koffeingruppe auch noch an Tag 3 zu beobachten. Dies würde für eine konditionierte Reaktion sprechen. Auch Flaten (2004) konnte einen Abfall der Herzfrequenz nach Gabe von Koffein beobachten und erklärte diesen mit einem kompensatorischen Abfall der Herzfrequenz bei gleichzeitig ansteigendem Blutdruck. Im Fall der hier vorgestellten Arbeit konnte dieser Effekt jedoch ausschließlich nach dem physischen Stresstest beobachtet werden.

Bei der Auswertung der systolischen Blutdruckwerte zeigte sich ein Anstieg, welcher in der Koffeingruppe über die drei Messtage hinweg signifikant abnahm, während sich in der Kontrollgruppe keine Änderung ergab. So sollte an dieser Stelle auch eine mögliche Gegenkonditionierung des systolischen Blutdrucks überdacht werden. Zunächst sollen nun erst einmal verschiedene physiologische Ursachen für dieses Phänomen diskutiert werden. Wie schon im Kapitel 1.5.1 ausführlich beschrieben, kann der Blutdruck über eine kurzfristige, eine mittelfristige und eine langfristige arterielle sowie eine organspezifische Druckregulation gesteuert werden. Es gilt nun zu klären, ob diese Regulationsmechanismen durch Lernvorgänge verändert werden können. Möglicherweise ist es aber gar unphysiologisch und gefährlich, in diese Regelkreise durch Lernprozesse wie klassische Konditionierung einzugreifen, so dass diese unter Umständen durch eine Gegenregulation geschützt sind. Der gesunde menschliche Körper befindet sich in einer Homöostase. Die Vitalparameter verlaufen in, den aktuellen Gegebenheiten angepassten, physiologischen Grenzen. Bei einer Störung dieser Homöostase werden Ge-

genregulationsmechanismen aktiv, welche dafür sorgen, dass die jeweiligen Parameter wieder in den aktuell notwendigen physiologischen Bereich zurückkehren. Placebointerventionen können diese Parameter sowohl vom Sollwert weg als auch zurück in den Normbereich bewegen (Flaten, 2013). Bereits Schneider vermutete eine Gegenregulation in einer seiner Studien zu Erwartungseffekten in Bezug auf Koffeinverabreichung (2006). Dabei war es so, dass die Messwerte (unter anderem auch Blutdruckwerte) der Gruppe, die über die Einnahme von Koffein informiert wurde, niedriger waren als die der anderen beiden Versuchsgruppen. Eine weitere Arbeit zum Thema Gegenregulation von Fillmore, Roach und Rice (2002) belegte diese bei alkoholkranken Patienten. Hierbei war die Beeinträchtigung durch Alkohol weniger ausgeprägt, wenn die Versuchspersonen diese erwarteten. Diesen Arbeiten ist stets eine Erwartung an einen spezifischen Effekt gemein. In der hier vorgestellten Arbeit, wurde jedoch ohne Erwartung gearbeitet.

Aufgrund des Prinzips der Homöostase gestaltet sich die Placeboforschung mit bestimmten Fragestellungen an gesunden Versuchspersonen als schwierig, da deren Regulationsmechanismen nicht gestört sind und deshalb normal funktionieren (Flaten, 2013). So empfiehlt es sich, bestimmte Fragestellungen an kranken Personen zu untersuchen. Im Falle der hier vorgestellten Arbeit wäre es denkbar, das vorgestellte Setting mit Hypo- oder Hypertonie Patienten zu wiederholen.

Auch auf dem Gebiet der Verhaltenstherapie spielt die Gegenkonditionierung eine wichtige Rolle. So ist es dort schon lange gängige Praxis, ein durch klassische Konditionierung angelerntes Verhalten durch eine Gegenkonditionierung zu neutralisieren (Wolpe et Plaud, 1997; Grings et Uno, 1968; de Jong, 2000). Ziel der Gegenkonditionierung ist es, eine bereits bestehende Reiz-Reaktions-Verbindung durch eine andere zu ersetzen. Die Gegenkonditionierung wird hierbei genutzt, um eine durch klassische Konditionierung erlernte Reiz-Reaktions-Verbindung zu verlernen bzw. diese neu zu konditionieren (Wolpe 1954, 1968).

Gegen eine Gegenkonditionierung im Sinne der Verhaltenstherapie spricht bei der hier vorgestellten Arbeit jedoch, dass eine Reiz-Reaktions-Verbindung erst konditioniert werden muss, bevor eine Gegenkonditionierung überhaupt stattfinden kann.

Auch ist die Wirkung von der Dosis des verwendeten Koffeins abhängig und entsprechend stärker bei Probanden, die nicht an Koffein gewöhnt sind (Jacobson, 1992;

Dodd, 1991). In der vorliegenden Studie wurde jedem Probanden der Koffeingruppe dieselbe Menge Koffein (250 mg) zur selben Tageszeit verabreicht.

Flaten konnte 1999 zeigen, dass Probanden, die eine Tasse Kaffee am Tag oder weniger tranken, mit einem stärkeren Anstieg des Blutdrucks (sowohl systolisch als auch diastolisch), einem stärkeren Anstieg der Hautleitfähigkeit, einem höheren subjektiven Stresslevel und einer gesteigerten Wachheit auf die Gabe von Koffein reagierten, als Probanden, die häufiger Kaffee konsumierten. So wurden die Probanden in Gruppen aufgeteilt, welche regelmäßig Kaffee tranken und welche, die keinen Kaffee zu sich nahmen. Durch Flaten (1998, 1999) wurde des Weiteren zwischen Probanden unterschieden, die entweder 2 mg oder 4 mg Koffein pro Kilogramm Körpergewicht erhielten. Es besteht die Möglichkeit, dass die von Flaten beschriebenen Effekte des Koffeins, insbesondere auf die Hautleitfähigkeit, das Stresslevel sowie auf die Wachheit in der vorliegenden Arbeit nicht nachgewiesen werden konnten, da hier nicht zwischen an Koffein gewöhnten und Koffein naiven Probanden unterschieden wurde.

Weiterhin gilt es, die Rolle der Erwartung der Probanden für die Versuchsergebnisse zu klären. Durch das doppelblinde Design der Studie sollte die Erwartung der Probanden als möglicher Trigger für Placeboeffekte ausgeschaltet werden. Dennoch spielt die Erwartungshaltung der Probanden an einen Effekt des Koffeins eine wichtige Rolle. Es konnte bereits durch Green et al. (2007) gezeigt werden, dass Antizipationsvorgänge eine entscheidende Rolle bei der Initiierung von muskulären Bewegungen aber auch bei der Steigerung der Herzfrequenz, der Atemfrequenz sowie des Blutdrucks spielen. Diese Vorgänge spielen sich vor allem in den subcortikalen Strukturen des periaquäduktalen Grau ab. Diese Region gilt schon seit langem als Regulationszentrum für den Blutdruck, die Atmung und die Herzfrequenz. Diese Antizipationsvorgänge haben jedoch vor allem mit der Erwartungshaltung zu tun. Colloca und Benedetti (2009) zeigten, dass eine Kombination aus verbaler Suggestion und Konditionierung Placeboeffekte auf Schmerzen vergrößerte. Benedetti konnte zeigen, dass bewusste Zielparameter durch die Erwartungshaltung seiner Probanden beeinflusst werden können (Benedetti, 1999; Benedetti et Amanzio, 1999). Unbewusste Parameter, wie Hormonkonzentrationen im Blut, konnten hingegen nur durch Konditionierung beeinflusst werden. Konditionierte Placeboeffekte zeigen sich bei verschiedenen Systemen wie der somatosensorischen Wahrnehmung (Benedetti, 2008), dem motorischen System (Benedetti, 2004), sowie dem Hormonsystem (Benedetti, 2003). Fraglich ist, wo hier der Blutdruck einzuordnen ist. Da der Blutdruck jedoch eher ein unbewusster Parameter ist, dürfte er sich

folglich nicht durch die Erwartung eines blutdrucksteigernden Effekts beeinflussen lassen.

Die Erwartungshaltung der Probanden dieser Studie konnte über die drei Messtage hinweg konstant gehalten werden, da weder die Probanden noch der Versuchsleiter wussten, in welcher Gruppe sich diese befanden (doppelblindes Design). Entsprechend ergab die statistische Auswertung für die Erwartung eines blutdrucksteigernden Effekts weder signifikante Änderungen über die Zeit (Koffeingruppe $p = 0,4$; Placebogruppe $p = 0,3$) noch signifikante Gruppenunterschiede an einem der drei Messtage (Tag 1: $p = 1,7$, Tag 2: $p = 2,1$ Tag 3: $p = 0,8$).

Meissner und Ziep zeigten 2011, dass sich der systolische Blutdruck durch verbale Suggestion beeinflussen lässt. In der Studie, in der es primär um erwartungsinduzierte Placeboeffekte auf den Blutdruck ging, wurde Probanden suggeriert, dass durch die Einnahme von Globuli bzw. Placebo-Globuli der Blutdruck gesenkt würde. Tatsächlich wurde der systolische Blutdruck durch die Placebointervention im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe gesenkt. Die zusätzlich zum systolischen Blutdruck aufgezeichneten Parameter, wie der diastolische Blutdruck, die Herzfrequenz, die Hautleitfähigkeit, die Atemfrequenz, die Magenaktivität, die RMSSD sowie die Befindlichkeit veränderten sich hingegen nicht. Diese Resultate stimmen mit den Ergebnissen aus vorangehenden Untersuchungen überein, die zeigten, dass vor allem der systolische Blutdruck durch Erwartungsmanipulation beeinflussbar ist (Agras et al., 1982; Amigo et al., 1993; Hunyor et al., 1997). Dem entgegen steht jedoch eine Arbeit von Zimmermann-Viehoff, Meissner et al. (2013), bei der sich durch verbale Suggestion keine signifikanten Effekte auf den Blutdruck, die Herzfrequenz, den totalen peripheren Widerstand, die RMSSD und die Hautleitfähigkeit erzielen ließen.

Die Hinweise auf erwartungsinduzierte Placeboeffekte auf den Blutdruck werfen nun die Frage auf, ob der Blutdruck zwar durch Placebointerventionen mit Erwartungsmanipulation beeinflusst werden kann, jedoch nicht durch Konditionierung. Gegen eine Konditionierbarkeit des Blutdrucks spricht vor allem die Fülle an Regulations- und Gegenregulationsmechanismen, welche den Blutdruck in physiologischen Schranken halten, als auch Faktoren wie Stress der Probanden, intravasales Volumen, Hunger und Durst, Harndrang, Müdigkeit, Lärm und viele weitere. Diese Faktoren sind von Untersuchung zu Untersuchung sowie von Proband zu Proband individuell unterschiedlich und schwer

kontrollierbar, so dass nicht mit äußerster Gewissheit gesagt werden kann, dass diese nicht doch einen negativen Einfluss auf die Konditionierbarkeit des Blutdruckes gehabt haben könnten.

Abschließend kann auch eine Gegenkonditionierung des Blutdrucks nicht ausgeschlossen werden und scheint in Anbetracht der signifikant abnehmenden Blutdruckwerte in der Koffeingruppe über alle drei Messtage hinweg eine plausible Erklärung zu bieten. Dies wird weiter dadurch bekräftigt, dass es sich bei den Studienteilnehmern um junge und gesunde Probanden gehandelt hat, deren Körper alle Möglichkeiten einer ungestörten Gegenregulation hatte. Der nach dem physischen Stresstest an den Messtagen 1 und 2 aufgetretene und an Messtag 3 erneut beobachtete Herzfrequenzabfall könnte in diesem Sinne ebenfalls eine kompensatorische Reaktion auf den durch den Stress-test verursachten Blutdruckanstieg darstellen. Letztlich ist aber nicht abschließend geklärt, ob dieser Herzfrequenzabfall nicht auch eine konditionierte Reaktion bzw. Gegenreaktion auf den physischen Stresstest darstellte, welche jedoch nur in der Koffeingruppe auftrat. Falls es sich dabei jedoch um einen Placeboeffekt handeln sollte, so ist dieser am ehesten durch Gegenkonditionierung und nicht durch Erwartung zu erklären. Diese Hypothese sollte in einer Anschlussstudie an einer größeren Anzahl an Probanden weiter verfolgt werden.

5.4 AUSBLICK

Um weitere, valide Aussagen zur Frage der klassischen Konditionierbarkeit von Blutdruckänderungen zu machen, bedarf es weiterer Forschung auf diesem Gebiet. Eine denkbare neue Herangehensweise wäre eine Verlängerung der Konditionierungsphase von zwei auf vier oder gar fünf Kopplungen zwischen dem unkonditionierten Reiz und der unkonditionierten Reaktion. Ferner wäre es interessant, bei gelungener Konditionierung eine Rekonditionierung nach einem gewissen Zeitabstand durchzuführen, um dies als möglichen Therapieansatz für eine medikamentöse Therapie zu nutzen. Ein weiterer zielführender Ansatz wäre es, die hier durchgeführten Versuche und Messungen zu wiederholen, dabei jedoch das eher schwache Agens Koffein durch ein Medikament zu ersetzen, das zur Therapie von arterieller Hypertonie (z.B. Nifedipin) oder Hypotonie (z.B. Etilefrin) zugelassen ist. Überdies wäre es aufschlussreich, weitere Untersuchungen zur Konditionierung des Blutdrucks an Hyper- oder Hypotonie Patienten durchzuführen, um einen möglichen Kompensationsmechanismus im Sinne einer Gegenkonditionierung zu umgehen.

Die klassische Konditionierung von Arzneimittelwirkungen bietet wertvolle und innovative Ansätze für die Pharmaforschung und Pharmakotherapie. So stellt sich die Frage, ob es möglich ist, die Wirkung von Arzneimitteln klassisch zu konditionieren und dieses antrainierte Verhalten für die Verstärkung der Wirkung von Medikamenten zu nützen. Hier könnte sich die Möglichkeit bieten, Placebos gezielt in der Pharmakotherapie einzusetzen und sich so ihre positive Wirkung zu Nutzen zu machen. Auf diese Weise könnte es vielleicht eines Tages möglich sein, normale Medikamente abwechselnd mit Placebos zu verabreichen, so dass Patienten beispielsweise ihre Blutdruckmedikamente nur noch jeden zweiten Tag einnehmen müssten. Dies würde eine Einsparung der Medikamentendosis sowie eine Verringerung der Nebenwirkungen bedeuten, was sich sowohl in gesundheitlicher als auch in ökonomischer Hinsicht positiv auswirken könnte.

Darüber hinaus ist eine gründliche und fundierte Placeboforschung wichtig für die Durchführung und Interpretation von klinischen Studien, in denen neue Medikamente und Therapieverfahren erprobt werden. So spielen Placebotherapien seit Langem in Doppelblindstudien sowie bei der Zulassung neuer Medikamente eine große Rolle. Durch eine weitere Erforschung des Placeboeffekts sowie der Wirkungsweisen von Placebos könnten diese Studien in ihrer Durchführung, Zielsetzung und Effizienz verbessert werden. Somit könnte mit der Placeboforschung ein entscheidender Beitrag für

die Optimierung klinischer Studien sowie für die Entwicklung neuer Therapien geleistet werden, da die Studienmethodik hierdurch verbessert und die Qualität der Arbeiten gesteigert werden könnte. Bei der Entwicklung neuer Medikamente ist der Placeboeffekt ein nicht zu unterschätzendes Hilfsmittel, welches einen dynamisierenden Effekt auf die Arzneimittelforschung haben könnte.

6. Zusammenfassung

Aktuelle Studien haben gezeigt, dass verbale Suggestion im Rahmen von Placebointerventionen sowohl den systolischen Blutdruck als auch die Herzkranzgefäße beeinflussen können (Meissner & Ziep 2011; Ronel et al., 2011). Schon 1972 (De Leon) gelang es, den Blutdruck mit Hilfe von Schreckmomenten klassisch zu konditionieren. Ein interessantes und vielversprechendes Design zur Konditionierung von Placeboeffekten auf das Immunsystem wurde von der Arbeitsgruppe um Schedlowski entwickelt (Goebel, Schedlowski et al. 2008; Albring et al., 2012; Vits et al., 2013). Auch konnte in bisherigen Studien bereits nachgewiesen werden, dass kaffeeassoziierte Reize bei regelmäßigen Kaffeetrinkern autonome Effekte auslösen (Flaten 1998, 1999). Die Absicht der hier dargestellten Studie war es, zu untersuchen, ob durch Koffeineinnahme bedingte Änderungen von autonomen Parametern wie Blutdruck, Herzfrequenz, Herzfrequenzvariabilität und Hautleitfähigkeit klassisch konditionierbar sind.

Hierfür wurde eine prospektive, randomisierte, und bezüglich der Placebo- bzw. Koffeiverabreichung doppelt verblindete Studie durchgeführt. Insgesamt nahmen 21 Probanden (13 Männer, 8 Frauen) im Alter von 20 bis 35 Jahren an der Studie teil. Die Probanden wurden zufällig einer Placebogruppe oder einer Koffeingruppe zugeteilt. Die Teilnehmer der Placebogruppe erhielten an drei aufeinanderfolgenden Untersuchungstagen ein Placebo (Lactose), während die Probanden der Koffeingruppe an den ersten beiden Untersuchungstagen eine Kapsel mit Koffein und nur am dritten Tag ein Placebo (Lactose) erhielten. Alle Versuche begannen mit einer 21-minütigen Ausgangsmessung in Ruhe. Darauf folgte eine 21-minütige Messung mit zwei jeweils 3-minütigen Stresstests (psychischer und physischer Stresstest). Es folgte eine 30-minütige Pause, zu deren Beginn die Versuchspersonen die grüne Milch zusammen mit der für sie für den jeweiligen Messtag vorbereiteten Kapsel einnahmen. Der weitere Verlauf entsprach der Ausgangsmessung (Ruhemessung und Stressmessung). Während der Messungen saßen die Probanden bequem auf einem Sessel. Vor und während der Messungen wurden die Probanden wiederholt gebeten, verschiedene Einschätzungen zu ihrer Ausgangslage sowie zu ihrem aktuellen subjektiven Befinden abzugeben. Alle drei Minuten wurden Blutdruck und Puls gemessen.

Das Elektrokardiogramm, die Atembewegung, die Hautleitfähigkeit sowie die Magenaktivität wurden kontinuierlich aufgezeichnet.

Die Resultate ergaben einen blutdrucksteigernden Effekt von Koffein auf den systolischen und diastolischen Blutdruck an Tag 1 sowie auf den diastolischen Blutdruck an Tag 2. Keiner dieser Effekte war an Tag 3 zu beobachten, was gegen eine Konditionierung dieser Blutdrucksteigerungen spricht. Die Auswertungen der Herzfrequenzvariabilität (RMSSD) und der Hautleitfähigkeit (GSR) ergaben weder in Ruhe noch unter Stress einen Anhaltspunkt für einen Effekt von Koffein an den ersten beiden Tagen und entsprechend auch nicht für eine Konditionierung an Tag 3. Die Normo-to-Tachy Ratio im Elektrogastrogramm nahm in der Koffeingruppe an Messtag 1 signifikant ab. An den Tagen 2 und 3 bestand kein signifikanter Unterschied mehr zwischen den Gruppen. Die Herzfrequenz nahm unter Koffein an den Tagen 1 und 2 ab, dieser Abfall konnte in der Koffeingruppe auch an Tag 3 nach Placebogabe beobachtet werden. Dies stellt einen möglichen Hinweis auf eine konditionierte Herzfrequenzabnahme in der Koffeingruppe an Tag 3 dar.

Die Ergebnisse zeigten keine klaren Hinweise für eine Konditionierbarkeit des Blutdrucks mit Hilfe von Koffein. Um endgültige Aussagen zur Frage der klassischen Konditionierung von Blutdruckänderungen zu machen, sind jedoch weitere kontrollierte Studien mit größeren Fallzahlen nötig. Sollte sich die pharmakologische Konditionierung des Immunsystems auf das autonome Nervensystem übertragen lassen, so könnten sich daraus ganz neue Therapieansätze, z. B. für die Behandlung von Hypertonie und Hypotonie, ergeben.

7. Literaturverzeichnis

Ader, R. and N. Cohen (1975). "Behaviorally conditioned immunosuppression." *Psychosom Med* 37(4): 333-340.

Ader, R., et al. (2010). "Conditioned pharmacotherapeutic effects: a preliminary study." *Psychosom Med* 72(2): 192-197.

Agras, W. S., et al. (1982). "Expectation and the blood-pressure-lowering effects of relaxation." *Psychosom Med* 44(4): 389-395.

Ahmad, S., et al. (2009). "Continuous multi-parameter heart rate variability analysis heralds onset of sepsis in adults." *PLoS One* 4(8): e6642.

Albring, A., et al. (2012). "Placebo effects on the immune response in humans: the role of learning and expectation." *PLoS One* 7(11): e49477.

Amanzio, M. and F. Benedetti (1999). "Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems." *J Neurosci* 19(1): 484-494.

Amigo, I., et al. (1993). "The effect of verbal instructions on blood pressure measurement." *J Hypertens* 11(3): 293-296.

Barnett, A. G., et al. (2005). "Regression to the mean: what it is and how to deal with it." *International Journal of Epidemiology* 34(1): 215-220.

Beecher, H. K. (1955). "The powerful placebo." *J Am Med Assoc* 159(17): 1602-1606.

Beeman, M. (1993). "Semantic processing in the right hemisphere may contribute to drawing inferences from discourse." *Brain Lang* 44(1): 80-120.

Behrends, J. C. (2010). *Physiologie: 93 Tabellen*, Thieme.

Benedetti, F. (2008). "Mechanisms of placebo and placebo-related effects across diseases and treatments." *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 48: 33-60.

Benedetti, F., et al. (1999). "Inducing placebo respiratory depressant responses in humans via opioid receptors." *Eur J Neurosci* 11(2): 625-631.

Benedetti, F., et al. (2006). "The biochemical and neuroendocrine bases of the hyperalgesic nocebo effect." *J Neurosci* 26(46): 12014-12022.

Benedetti, F., et al. (1999). "Somatotopic activation of opioid systems by target-directed expectations of analgesia." *J Neurosci* 19(9): 3639-3648.

Benedetti, F., et al. (2004). "Placebo-responsive Parkinson patients show decreased activity in single neurons of subthalamic nucleus." *Nat Neurosci* 7(6): 587-588.

Benedetti, F., et al. (2003). "Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses." *J Neurosci* 23(10): 4315-4323.

Benowitz, N. L., et al. (1995). "Sympathomimetic effects of paraxanthine and caffeine in humans." *Clin Pharmacol Ther* 58(6): 684-691.

Bensing, J. M. and W. Verheul (2010). "The silent healer: the role of communication in placebo effects." *Patient Educ Couns* 80(3): 293-299.

Bernateck M, K. M., Eberhard S, Vivell W, Fischer MJ, Stichtenoth DO. (2009). "Placebothérapie : Analyse von Umfang und Erwartung in einer Klinik der Maximalversorgung." *Der Schmerz*: 23(21): 47-53.

Berthold, H.. (2002). "Klinikleitfaden Arzneimitteltherapie " Urban & Fischer 2. Auflage

Bingel, U., et al. (2011). "The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl." *Science translational medicine* 3(70): 70ra14-70ra14.

Blanchard, J. and S. J. Sawers (1983). "The absolute bioavailability of caffeine in man." *Eur J Clin Pharmacol* 24(1): 93-98.

Bland, J. M. and D. G. Altman (1994). "Statistics notes: some examples of regression towards the mean." *BMJ* 309(6957): 780.

Boucsein, W. (1988). *Elektrodermale Aktivität: Grundlagen, Methoden und Anwendungen*, Springer-Verlag.

Bretlau, P., et al. (1984). "Placebo effect in surgery for Meniere's disease: a three-year follow-up study of patients in a double blind placebo controlled study on endolymphatic sac shunt surgery." *Am J Otol* 5(6): 558-561.

Buckalew, L. W. and K. E. Coffield (1982). "Drug expectations associated with perceptual characteristics: ethnic factors." *Percept Mot Skills* 55(3 Pt 1): 915-918.

Buncher, C. R. and J.-Y. Tsay (2005). *Statistics in the pharmaceutical industry*, CRC Press.

Camm, A. John Camm, Marek Malik et al. (1996). "Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology." *Eur Heart J* 17(3): 354-381.

Carlino, E., et al. (2015). "Role of explicit verbal information in conditioned analgesia." *Eur J Pain* 19(4): 546-553.

Chaucer, G.. (1912). "Canterbury Tales." *Chaucer G: Complete Works* Clarendon Press.

Cocco, G. (2009). "Erectile dysfunction after therapy with metoprolol: the Hawthorne effect." *Cardiology*(112): 174-177.

- Colloca, L. and F. Benedetti (2009). "Placebo analgesia induced by social observational learning." *Pain* 144(1-2): 28-34.
- Colloca, L., et al. (2013). *Placebo and Pain: From bench to bedside*, Academic Press.
- Colloca, L., et al. (2004). "Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease." *Lancet Neurol* 3(11): 679-684.
- Cullen, W. (1797). *Clinical Lectures, Delivered in the Years 1765 and 1766*, Messrs. Lee and Hurst.
- Daly, J. (1993). *Mechanism of action of caffeine*, Raven Press, New York. 97.
- Darsow, R. (1999). "Herzfrequenzvariabilität und endogener Katecholaminspiegel bei terminaler Herzinsuffizienz." Dissertation
- Davis, C.E. (1976) "The effect of regression to the mean in epidemiologic and clinical studies." *Am J Epidemiol.* 104 493-498
- de Jong, P. J., et al. (2000). "Counterconditioning in the treatment of spider phobia: Effects on disgust, fear and valence." *Behaviour Research and Therapy* 38(11): 1055-1069.
- de la Fuente-Fernandez, R., et al. (2001). "Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease." *Science* 293(5532): 1164-1166.
- De Leon, G. (1972). "Classical conditioning and extinction of human systolic blood pressure." *Cond Reflex* 7(4): 193-209.
- De Montaigne, M. (1964) "Essays über Erziehung. Drei vollständige Essays, nebst ausgesuchten Beigaben zur Einführung und Abrundung von Michel de Montaigne." Übersetzt und herausgegeben von: Bühler, Ulrich. Bad Heilbrunn: Verlag Julius Klinkhardt.
- Detillion, C. E., et al. (2004). "Social facilitation of wound healing." *Psychoneuroendocrinology* 29(8): 1004-1011.
- Di Blasi, Z., et al. (2001). "Influence of context effects on health outcomes: a systematic review." *The Lancet* 357(9258): 757-762.
- Diener, H. C. (2006). "[Homeopathy is placebo]." *Med Monatsschr Pharm* 29(5): 193.
- Dimond, E. G., et al. (1960). "Comparison of internal mammary artery ligation and sham operation for angina pectoris." *Am J Cardiol* 5: 483-486.
- Dodd, S. L., et al. (1991). "The effects of caffeine on graded exercise performance in caffeine naive versus habituated subjects." *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 62(6): 424-429.
- Eippert, F., et al. (2009). "Direct evidence for spinal cord involvement in placebo analgesia." *Science* 326(5951): 404.

- Ekert, W. D. and B. Kohler (1974). "[Cardiorespirographic studies in cerebral diseases]." *Monatsschr Kinderheilkd* 122(7): 643-644.
- Elder, S. T., et al. (1973). "Instrumental conditioning of diastolic blood pressure in essential hypertensive patients." *Journal of Applied Behavior Analysis* 6(3): 377-382.
- Evans, S. M. and R. R. Griffiths (1992). "Caffeine tolerance and choice in humans." *Psychopharmacology* 108(1-2): 51-59.
- Fässler, M., et al. (2009). "Use of placebo interventions among Swiss primary care providers." *BMC Health Services Research* 9: 144-144.
- Fassler, M., et al. (2010). "Frequency and circumstances of placebo use in clinical practice--a systematic review of empirical studies." *BMC Med* 8: 15.
- Fillmore, M. T., et al. (2002). "Does caffeine counteract alcohol-induced impairment? The ironic effects of expectancy." *Journal of studies on alcohol* 63(6): 745-754.
- Flaten, M. A. (1998). "Caffeine-induced arousal modulates somatomotor and autonomic differential classical conditioning in humans." *Psychopharmacology (Berl)* 135(1): 82-92.
- Flaten, M. A., et al. (2003). "Expectations and placebo responses to caffeine-associated stimuli." *Psychopharmacology (Berl)* 169(2): 198-204.
- Flaten, M. A. and T. D. Blumenthal (1999). "Caffeine-associated stimuli elicit conditioned responses: an experimental model of the placebo effect." *Psychopharmacology (Berl)* 145(1): 105-112.
- Flaten, M. A., et al. (2004). "Stimulant and relaxant drugs combined with stimulant and relaxant information: a study of active placebo." *Psychopharmacology (Berl)* 176(3-4): 426-434.
- Garcia, J., et al. (1966). "Learning with prolonged delay of reinforcement." *Psychonomic science* 5(3): 121-122.
- Garcia, J. and R. A. Koelling (1966). "Relation of cue to consequence in avoidance learning." *Psychonomic science* 4(1): 123-124.
- Goebel, M. U., et al. (2005). "Behavioral conditioning with interferon beta-1a in humans." *Physiol Behav* 84(5): 807-814.
- Goebel, M. U., et al. (2008). "Behavioral conditioning of antihistamine effects in patients with allergic rhinitis." *Psychother Psychosom* 77(4): 227-234.
- Goebel, M. U., et al. (2002). "Behavioral conditioning of immunosuppression is possible in humans." *FASEB J* 16(14): 1869-1873.
- Graefe, K. H., et al. (2011). *Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie*, Thieme.
- Green, A. L., et al. (2007). "Identifying cardiorespiratory neurocircuitry involved in central command during exercise in humans." *J Physiol* 578(Pt 2): 605-612.

Griffiths, R. and G. Mumford (1996). Caffeine reinforcement, discrimination, tolerance and physical dependence in laboratory animals and humans. *Pharmacological aspects of drug dependence*, Springer: 315-341.

Griffiths, R. R., et al. (1996). "Caffeine: a model drug of abuse." *NIDA Res Monogr* 162: 73-75.

Griffiths, R. R. and P. P. Woodson (1988). "Caffeine physical dependence: a review of human and laboratory animal studies." *Psychopharmacology (Berl)* 94(4): 437-451.

Grings, W. W. and T. Uno (1968). "Counterconditioning: Fear and relaxation." *Psychophysiology* 4(4): 479-485.

Grochowicz, P. M., et al. (1991). "Behavioral conditioning prolongs heart allograft survival in rats." *Brain Behav Immun* 5(4): 349-356.

Hassler, C. and M. Burnier (2005). "Circadian variations in blood pressure : implications for chronotherapeutics." *Am J Cardiovasc Drugs* 5(1): 7-15.

Herdegen, T., Böhm, R., Culman, J., Gohlke, P., Luippold, G. "Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie" Georg Thieme Verlag, 2013

Hróbjartsson, A. and P. C. Gøtzsche (2001). "Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment." *New England Journal of Medicine* 344(21): 1594-1602.

Hunyor, S. N., et al. (1997). "Placebo-controlled biofeedback blood pressure effect in hypertensive humans." *Hypertension* 29(6): 1225-1231.

Jacobson, B. H. and S. R. Thurman-Lacey (1992). "Effect of caffeine on motor performance by caffeine-naive and -familiar subjects." *Percept Mot Skills* 74(1): 151-157.

Jones, JK (1980). "Are over-the counter drugs really placebos? Yes." *Controversies in Therapeutics*: 26-32.

Kaptchuk, T. J., et al. (2008). "Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome." *BMJ* 336(7651): 999-1003.

Kemeny, M. E., et al. (2007). "Placebo response in asthma: a robust and objective phenomenon." *J Allergy Clin Immunol* 119(6): 1375-1381.

Kessner, S., et al. (2013). "Effect of oxytocin on placebo analgesia: a randomized study." *JAMA* 310(16): 1733-1735.

Kirsch, I. (1985). "Response expectancy as a determinant of experience and behavior." *American Psychologist* 40(11): 1189.

Kirsch, I. E. (1999). *How expectancies shape experience*, American Psychological Association.

Kirschbaum, C., et al. (1993). "The 'Trier Social Stress Test'--a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting." *Neuropsychobiology* 28(1-2): 76-81.

Kleiger, R. E., et al. (1987). "Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction." *Am J Cardiol* 59(4): 256-262.

Klinke Rainer, P. H.-C., Kurtz Armin, Silbernagl Stefan (2009). "Physiologie ".

Lanotte, M., et al. (2005). "Expectation enhances autonomic responses to stimulation of the human subthalamic limbic region." *Brain Behav Immun* 19(6): 500-509.

Lehrer, P. M., et al. (2003). "Heart rate variability biofeedback increases baroreflex gain and peak expiratory flow." *Psychosom Med* 65(5): 796-805.

Levine, J. D., et al. (1978). "The mechanism of placebo analgesia." *Lancet* 2(8091): 654-657

Luparello, T. J., et al. (1970). "The interaction of psychologic stimuli and pharmacologic agents on airway reactivity in asthmatic subjects." *Psychosom Med* 32(5): 509-513.

Malani, A. and D. Houser (2008). "Expectations mediate objective physiological placebo effects." *Adv Health Econ Health Serv Res* 20: 311-327.

Martini, P. (1932). "Methodenlehre der therapeutischen Untersuchung."

McCraty, R. and F. Shaffer (2015). "Heart rate variability: new Perspectives on physiological mechanisms, assessment of self-regulatory capacity, and health risk." *Global Advances in Health and Medicine* 4(1): 46-61.

Meissner, K. (2009). "Effects of placebo interventions on gastric motility and general autonomic activity." *J Psychosom Res* 66(5): 391-398.

Meissner, K. (2014). "Placebo responses on cardiovascular, gastrointestinal, and respiratory organ functions." *Handb Exp Pharmacol* 225: 183-203.

Meissner, K., et al. (2013). "Differential effectiveness of placebo treatments: a systematic review of migraine prophylaxis." *JAMA Intern Med* 173(21): 1941-1951.

Meissner, K., et al. (2012). "Widespread use of pure and impure placebo interventions by GPs in Germany." *Fam Pract* 29(1): 79-85.

Meissner, K., et al. (2011). "Introduction to placebo effects in medicine: mechanisms and clinical implications." *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 366(1572): 1783-1789.

Meissner, K. and D. Ziep (2011). "Organ-specificity of placebo effects on blood pressure." *Auton Neurosci* 164(1-2): 62-66.

Mikalsen, A., et al. (2001). "Effects of caffeine, caffeine-associated stimuli, and caffeine-related information on physiological and psychological arousal." *Psychopharmacology (Berl)* 157(4): 373-380.

- Mollinger, H., et al. (2009). "Homeopathic pathogenetic trials produce specific symptoms different from placebo." *Forsch Komplementmed* 16(2): 105-110.
- Moseley, J. B., et al. (2002). "A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee." *N Engl J Med* 347(2): 81-88.
- Mosqueda-Garcia, R., et al. (1993). "The cardiovascular effects of caffeine." *Caffeine, coffee, and health*. Raven, New York: 157-176.
- Muth, E.R., Thayer, J.F., Stern, R.M., Friedman, B.H., Drake, C. (1998) "The effect of autonomic nervous system activity on gastric myoelectrical activity: does the spectral reserve hypothesis hold for the stomach?" *Biol Psychol.* 47 265-278
- Mutschler, E., Geisslinger, G., Kroemer, H.K., Ruth, P., Schäfer-Korting, M. "Arzneimittelwirkungen—Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie." *Endo-Praxis.* 24 (2008) 29-29
- Mutschler, E. G., Gerd; Kroemer Heyo K.; Menzel Sabine ; Ruth Peter (2012). "Mutschler Arzneimittelwirkungen: Pharmakologie - Klinische Pharmakologie - Toxikologie."
- Nehlig, A., et al. (1992). "Caffeine and the central nervous system: mechanisms of action, biochemical, metabolic and psychostimulant effects." *Brain Res Brain Res Rev* 17(2): 139-170.
- Oeltjenbruns, J. and M. Schäfer (2008). "[Clinical significance of the placebo effect]." *Der Anaesthesist* 57(5): 447-463.
- Parkman, H. P., et al. (2003). "Electrogastrography: a document prepared by the gastric section of the American Motility Society Clinical GI Motility Testing Task Force." *Neurogastroenterol Motil* 15(2): 89-102.
- Pawlow, I. P. (2013). *Die Arbeit der Verdauungsdrüsen: Vorlesungen*, BoD—Books on Demand.
- Peters, D. (2001). *Understanding the placebo effect in complementary medicine: Theory, Practice and Research*, Churchill Livingstone.
- Petra, W. (2004). "Methoden der Psychobiologie."
- Petrovic, P., et al. (2005). "Placebo in emotional processing--induced expectations of anxiety relief activate a generalized modulatory network." *Neuron* 46(6): 957-969.
- Petrovic, P., et al. (2002). "Placebo and opioid analgesia-- imaging a shared neuronal network." *Science* 295(5560): 1737-1740.
- Pisani, JM, (1980). "Are over-the counter drugs really placebos? Definitely not. ." *Controversies in Therapeutics*: 33-40.
- Pollo, A. and F. Benedetti (2008). "Placebo response: relevance to the rheumatic diseases." *Rheum Dis Clin North Am* 34(2): 331-349.

Pschyrembel, W. 2014. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. 266. Auflage. de Gruyter, Berlin.

Reiff, S., et al. (1999). "Classical conditioning of the human blood pressure response." *Int J Psychophysiol* 34(2): 135-145.

Riordan, W. P., Jr., et al. (2009). "Early loss of heart rate complexity predicts mortality regardless of mechanism, anatomic location, or severity of injury in 2178 trauma patients." *J Surg Res* 156(2): 283-289.

Ronel, J., et al. (2011). "Effects of verbal suggestion on coronary arteries: results of a randomized controlled experimental investigation during coronary angiography." *Am Heart J* 162(3): 507-511.

Roth, M. and K. Schapira (1970). "Social implications of recent advances in psychopharmacology." *Br Med Bull* 26(3): 197-202.

Rush, C. R., et al. (1993). "Acute behavioral and cardiac effects of alcohol and caffeine, alone and in combination, in humans." *Behavioural Pharmacology* 4(6): 562-572.

Sajjadi, H. and M. M. Paparella (2008). "Meniere's disease." *Lancet* 372(9636): 406-414.

Sayers, B. M. (1973). "Analysis of heart rate variability." *Ergonomics* 16(1): 17-32.

Schedlowski, M. and G. Pacheco-Lopez (2010). "The learned immune response: Pavlov and beyond." *Brain Behav Immun* 24(2): 176-185.

Schneider, R., et al. (2006). "Effects of expectation and caffeine on arousal, well-being, and reaction time." *International journal of behavioral medicine* 13(4): 330-339.

Seligman, M. E. (1971). "Phobias and preparedness." *Behavior therapy* 2(3): 307-320.

Shapiro, A. K. and E. Shapiro (1997). "The powerful placebo." *From ancient priest to modern.*

Silberstein, S. D. (2006). "How effective is intensive migraine education provided by migraineurs?" *Nat Clin Pract Neurol* 2(10): 526-527.

Silverman, K., et al. (1992). "Withdrawal syndrome after the double-blind cessation of caffeine consumption." *N Engl J Med* 327(16): 1109-1114.

Smith, B. D., et al. (1993). "Effects of caffeine and gender on physiology and performance: further tests of a biobehavioral model." *Physiol Behav* 54(3): 415-422.

Statland, B. E. and T. J. Demas (1980). "Serum caffeine half-lives. Healthy subjects vs. patients having alcoholic hepatic disease." *Am J Clin Pathol* 73(3): 390-393.

Stowasser, J.M., Losek, F., Petschenig, M., Skutsch, F., Pichl, R., Reitterer, H., Sattmann, E., Semmler, J., Smolak, K., Winkler, W. "Der kleine Stowasser: lateinisch-deutsches Schulwörterbuch" G. Freytag, 2016

Streitberger, K. and J. Kleinhenz (1998). "Introducing a placebo needle into acupuncture research." *Lancet* 352(9125): 364-365.

Studio, G. T., et al. (2013). *Repetitorium Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, Elsevier Health Sciences Germany.

Taiwo, Y.O., Levine, J.D. "Direct cutaneous hyperalgesia induced by adenosine." *Neuroscience*. 38 (1990) 757-762

Taylor, E. A., et al. (1981). "Propranolol in experimentally induced stress." *Br J Psychiatry* 139: 545-549.

Tarvainen, M.P., Niskanen, J.P., Lipponen, J.A., Ranta-Aho, P.O., Karjalainen, P.A. Kubios (2014). "HRV--heart rate variability analysis software." *Comput Methods Programs Biomed*. 113: 210-220

Thayer, J.F., Hall, M., Sollers, J.J., 3rd, Fischer, J.E. (2006) "Alcohol use, urinary cortisol, and heart rate variability in apparently healthy men: Evidence for impaired inhibitory control of the HPA axis in heavy drinkers. *Int J Psychophysiol*. 59: 244-250

Thomas, K. (1987). "General practice consultations: is there any point in being positive?" *BMJ* 294(6581): 1200-1202.

Tilburt, J. C., et al. (2008). "Prescribing "placebo treatments": results of national survey of US internists and rheumatologists." *BMJ* 337: a1938.

Vits, S., et al. (2013). "Cognitive factors mediate placebo responses in patients with house dust mite allergy." *PLoS One* 8(11): e79576.

Waber, R. L., et al. (2008). "Commercial features of placebo and therapeutic efficacy." *JAMA* 299(9): 1016-1017.

Whitehead, W. E., et al. (1976). "Classical conditioning of decreases in human systolic blood pressure." *J Appl Behav Anal* 9(2): 153-157.

Wolf, S. (1959). "The pharmacology of placebos." *Pharmacol Rev* 11: 689-704.

Wolpe, J. (1968). "Psychotherapy by reciprocal inhibition." *Conditional reflex: a Pavlovian journal of research & therapy* 3(4): 234-240.

Wolpe, J. (1954). "Reciprocal inhibition as the main basis of psychotherapeutic effects." *AMA Archives of Neurology & Psychiatry* 72(2): 205-226.

Wolpe, J. and J. J. Plaud (1997). "Pavlov's contributions to behavior therapy: The obvious and the not so obvious." *American Psychologist* 52(9): 966.

Zimmermann-Viehoff, F., et al. (2013). "Autonomic effects of suggestive placebo interventions to increase or decrease blood pressure: a randomized controlled trial in healthy subjects." *J Psychosom Res* 75(1): 32-35.

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Versuchsmodell des Pawlowschen Hundes (Quelle http://blog.horsefriendship.de/2010/02/05/klassische-konditionierung/)	10
Abbildung 2:	Abläufe der Ruhemessungen	35
Abbildung 3:	Abläufe der Stressmessungen	36
Abbildung 4:	Übersicht über einen Versuchstag	36
Abbildung 5:	Subjektive Bewertung der Neuartigkeit des Geschmacks	39
Abbildung 6:	Subjektive Bewertung des Geschmacks	40
Abbildung 7:	Subjektive Bewertung des Geruchs	41
Abbildung 8:	Subjektive Erwartung eines blutdrucksteigernden Effekts	42
Abbildung 9:	Subjektive Stresslevel Tag 1 Messung 1-4	44
Abbildung 10:	Subjektive Stresslevel Tag 2 Messung 1-4	45
Abbildung 11:	Subjektive Stresslevel Tag 3 Messung 1-4	46
Abbildung 12:	Prä-Post-Änderungen der Stresslevel (Ruhemessungen)	47
Abbildung 13:	Prä-Post-Änderungen der Stresslevel (Stressmessungen)	48
Abbildung 14:	Systolischer Blutdruck Tag 1 Messungen 1-4	49
Abbildung 15:	Systolischer Blutdruck Tag 2 Messungen 1-4	51
Abbildung 16:	Systolischer Blutdruck Tag 3 Messungen 1-4	53
Abbildung 17:	Prä-Post-Änderungen der sys. Blutdruckwerte (Ruhemessungen)	54
Abbildung 18:	Prä-Post-Änderungen der sys. Blutdruckwerte (Stressmessungen)	55
Abbildung 19:	Sys. Blutdruck nach den kognitiven Stresstests Tag 1-3	56
Abbildung 20:	Sys. Blutdruck nach den physischen Stresstests Tag 1-3	57
Abbildung 21:	Diastolischer Blutdruck Tag 1 Messungen 1-4	58
Abbildung 22:	Diastolischer Blutdruck Tag 2 Messungen 1-4	59
Abbildung 23:	Diastolischer Blutdruck Tag 3 Messungen 1-4	60
Abbildung 24:	Prä-Post-Änderungen der dia. Blutdruckwerte (Ruhemessungen)	62
Abbildung 25:	Prä-Post-Änderungen der dia. Blutdruckwerte (Stressmessungen)	63
Abbildung 26:	Dia. Blutdruck nach den kognitiven Stresstests Tag 1-3	64
Abbildung 27:	Dia. Blutdruck nach den physischen Stresstests Tag 1-3	65
Abbildung 28:	Herzfrequenz Tag 1 Messungen 1-4	66
Abbildung 29:	Herzfrequenz Tag 2 Messungen 1-4	67
Abbildung 30:	Herzfrequenz Tag 3 Messungen 1-4	68
Abbildung 31:	Prä-Post-Änderungen der Herzfrequenzwerte (Ruhemessungen)	69
Abbildung 32:	Prä-Post-Änderungen der Herzfrequenzwerte (Stressmessungen)	70
		114

Abbildung 33: Herzfrequenz nach den kognitiven Stresstests Tag 1-3	71
Abbildung 34: Herzfrequenz nach den physischen Stresstests Tag 1-3	72
Abbildung 35: RMSSD Werte Tag 1 Messungen 1-4	73
Abbildung 36: RMSSD Werte Tag 2 Messungen 1-4	74
Abbildung 37: RMSSD Werte Tag 3 Messungen 1-4	75
Abbildung 38: Prä-Post-Änderungen der RMSSD Werte (Ruhemessungen)	76
Abbildung 39: Prä-Post-Änderungen der RMSSD Werte (Stressmessungen)	77
Abbildung 40: RMSSD Werte nach den kognitiven Stresstests Tag 1-3	78
Abbildung 41: RMSSD Werte nach den physischen Stresstests Tag 1-3	78
Abbildung 42: GSR Werte Tag 1 Messungen 1-4	79
Abbildung 43: GSR Werte Tag 2 Messungen 1-4	80
Abbildung 44: GSR Werte Tag 3 Messungen 1-4	81
Abbildung 45: Prä-Post-Änderungen der GSR Werte (Ruhemessungen)	82
Abbildung 46: Prä-Post-Änderungen der RMSSD Werte (Stressmessungen)	83
Abbildung 47: GSR Werte nach den kognitiven Stresstests Tag 1-3	84
Abbildung 48: GSR Werte nach den physischen Stresstests Tag 1-3	84
Abbildung 49: EGG Mittelwerte in Ruhe Tag 1-3	85

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Studiendesign	27
Tabelle 2:	Gruppen- und Altersverteilung der Studienteilnehmer	38
Tabelle 3:	Subjektive Bewertung der Neuartigkeit des Geschmacks	39
Tabelle 4:	Subjektive Bewertung des Geschmacks	40
Tabelle 5:	Subjektive Bewertung des Geruchs	41
Tabelle 6:	Subjektive Erwartungen eines blutdrucksteigernden Effekts	42
Tabelle 7:	Subjektive Einschätzung zum vermuteten Kapselinhalt an Tag 1	43
Tabelle 8:	Subjektive Einschätzung zum vermuteten Kapselinhalt an Tag 2	43
Tabelle 9:	Subjektive Einschätzung zum vermuteten Kapselinhalt an Tag 3	43
Tabelle 10:	Gemittelte Stresslevel beider Gruppen an Messtag 1	44
Tabelle 11:	Gemittelte Stresslevel beider Gruppen an Messtag 2	45
Tabelle 12:	Gemittelte Stresslevel beider Gruppen an Messtag 3	46
Tabelle 13:	Gemittelte systolische Blutdruckwerte an Messtag 1	50
Tabelle 14:	Gemittelte systolische Blutdruckwerte an Messtag 2	52
Tabelle 15:	Gemittelte systolische Blutdruckwerte an Messtag 3	53
Tabelle 16:	Gemittelte diastolische Blutdruckwerte an Messtag 1	59
Tabelle 17:	Gemittelte diastolische Blutdruckwerte an Messtag 2	60
Tabelle 18:	Gemittelte diastolische Blutdruckwerte an Messtag 3	61
Tabelle 19:	Gemittelte Herzfrequenzwerte an Messtag 1	66
Tabelle 20:	Gemittelte Herzfrequenzwerte an Messtag 2	67
Tabelle 21:	Gemittelte Herzfrequenzwerte an Messtag 3	68
Tabelle 22:	Gemittelte RMSSD Werte an Messtag 1	73
Tabelle 23:	Gemittelte RMSSD Werte an Messtag 2	74
Tabelle 24:	Gemittelte RMSSD Werte an Messtag 3	75
Tabelle 25:	Gemittelte GSR Werte an Messtag 1	80
Tabelle 26:	Gemittelte GSR Werte an Messtag 2	81
Tabelle 27:	Gemittelte GSR Werte an Messtag 3	82
Tabelle 28:	Vergleich der EGG Werte der Messungen 1 und 3 Tag 1-3	86

10. Danksagung

„Nicht weil es schwer ist, wagen wir es nicht, sondern weil wir es nicht wagen, ist es schwer.“

Lucius Annaeus Seneca

An dieser Stelle möchte ich mich bei den Personen bedanken, die entscheidend zum Gelingen meiner Dissertation beigetragen haben.

Als erstes gilt mein ganz besonderer Dank Frau Prof. Dr. med. Karin Meissner für die Überlassung dieses spannenden und interessanten Themas. Ich möchte mich bei ihr für die hervorragende Betreuung sowie für jede erdenkliche Art von Unterstützung als auch für die vielen anregenden Diskussionen bedanken. Auch für die Hilfestellung bei der statistischen Auswertung gebührt ihr ein großes Dankeschön. Ihre intensive, immerzu motivierende, offene und warmherzige Betreuung hat maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Ein großer Dank für die gute Zusammenarbeit und die vielen inspirierenden Gespräche geht an Frau Prof. Martha Merrow, sowie an alle Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Instituts für Medizinische Psychologie der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Weiterhin möchte ich mich bei allen bedanken, die es mir ermöglicht haben, diese Arbeit zu schreiben. An dieser Stelle geht ein ganz außergewöhnlicher Dank an meine Mutter Rita sowie meine Großeltern Ludwig und Maria Schmidbauer, die mir das Studium der Humanmedizin überhaupt erst ermöglicht haben und mir auch während der Anfertigung dieser Doktorarbeit immerzu unterstützend, aufmunternd und liebevoll zur Seite gestanden sind.

Zuletzt möchte ich mich noch bei Johanna Wernthaler bedanken. Durch ihren steten Zuspruch, ihre Kritik, ihre Motivation sowie durch ihre redaktionelle Unterstützung hat sie in ganz besonderem Ausmaß zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen.

11. Anhang

I. Gesundheitsfragebogen

I. Fragen zur Gesundheit

1. Nahmen Sie in den letzten Wochen irgendwelche Medikamente regelmäßig ein?

Nein Ja Wenn ja, welche?

.....

2. Haben oder hatten Sie medizinische Probleme (z. B. Krankheiten, Operationen) an Armen bzw. Händen? Nein Ja Wenn ja, welche?

.....

3. Leiden Sie an einer Herz-Kreislauf-Erkrankung (z. B. Herzrhythmusstörungen, Herzmuskelschwäche?)

Nein Ja Wenn ja, an welcher?

.....

4. Leiden Sie an Bluthochdruck oder an zu niedrigem Blutdruck?

Nein Ja Wenn ja, welcher Art?

.....

5. Leiden Sie an einer Lungenerkrankung (z. B. Bronchialasthma?)

Nein Ja Wenn ja, an welcher?

.....

6. Leiden Sie an einer Magen- oder Darmerkrankung?

Nein Ja Wenn ja, an welcher?

.....

7. Leiden Sie an einer neurologischen Erkrankung (z. B. häufige Kopfschmerzen, Epilepsie)?

Nein Ja Wenn ja, an welcher?

8. Leiden Sie an einer Schilddrüsenerkrankung?

Nein Ja Wenn ja, an welcher?

9. Leiden Sie an Diabetes?

Nein Ja Wenn ja, welcher Typ?.....

10. Haben Sie Allergien?

Nein Ja Wenn ja, welcher Art?
.....

11. Waren Sie jemals in psychiatrischer oder psychotherapeutischer Behandlung?

Nein Ja Wenn ja, warum?
.....

12. Leiden Sie an einer hier nicht genannten, ernsthaften Erkrankung?

Nein Ja Wenn ja, an welcher?
.....

13. Leiden Sie an einer Laktoseintoleranz? Nein Ja

14. Trinken Sie regelmäßig Kaffee, Cola oder Schwarztee? Nein Ja Wenn ja, wie viel?

.....

15. Rauchen Sie? Nein Ja Wenn ja, wie viel?

16. Trinken Sie übermäßig Alkohol/ nehmen Sie Drogen? Nein .Ja .

17. Ihre Körpergröße: Ihr aktuelles Gewicht:

18. Für Frauen: Sind Sie schwanger? Nein Ja

II. Versuchsprotokoll mit Fragebogen zur Ausgangslage

Tag 1

Fragebogen zur Erfassung der Ausgangslage

Die folgenden Angaben sind wichtig für die Auswertung der Untersuchungsergebnisse.

Zutreffendes jeweils bitte unterstreichen.





1.	a)	Sind Sie z. Zt. erkältet oder fühlen Sie sich aus einem anderen Grunde nicht wohl?	ja – nein
	b)	Geben Sie Ihre Beschwerden genau an (Art, bisherige Dauer und Stärke)	
2.	a)	Vor wie vielen Stunden haben Sie zuletzt Kaffee, Schwarztee, Coca-Cola oder alkoholische Getränke zu sich genommen?	
	b)	Was genau? Und wie viel?	
3.		Wie viele Zigaretten, Zigarren oder Pfeifen haben Sie in den letzten 5 Stunden geraucht?	
4.	a)	Vor wie viel Stunden haben Sie zuletzt gegessen?	
		Was genau? Und wie viel?	
5.	a)	Wie haben Sie in der vergangenen Nacht geschlafen?	
		ausgezeichnet – sehr gut – gut – mittel – schlecht – sehr schlecht – miserabel	
	b)	Wie viele Stunden haben Sie geschlafen?	
		0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13	

Tag 1

Datum der 1. Untersuchung: _____













1. 10 Minuten ruhig im Sessel sitzen

2. Ruhemessung 1

Minuten	Acq Skala	Blutdruck [mm Hg]	Puls [pro Min]	Stressrating* [0 bis 10]
0	0			 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 
3	180			
6	360			
9	540			
12	720			
15	900			
18	1080			
21	1260			 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 

*„Auf einer Skala von 0 bis 10, auf der ‚0‘ kein Stress und ‚10‘ extremer Stress bedeutet, wo liegen Sie jetzt?“

3. Stressmessung 1:

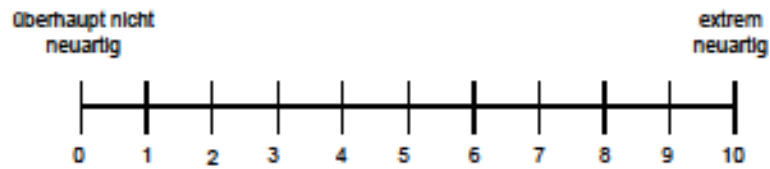
Minuten	Acq Skala	Blutdruck [mm Hg]	Puls [pro Min]	Stressrating* [0 bis 10]
Stresstest 1 (0-3 Min)				
3	180			 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 
6	360			 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 
9	540			 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 
Stresstest 2 (12-15 Min)				
15	900			 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 
18	1080			 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 
21	1260			 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 

Tag 1

4. Einnahme des Medikaments

5. Bewertung des Getränks

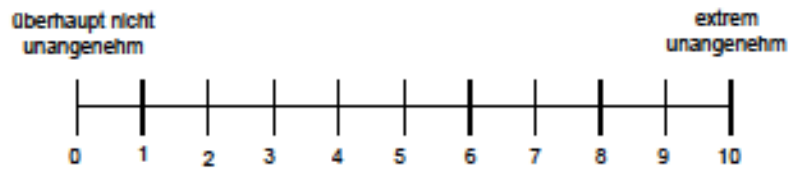
Neuartigkeit des Geschmacks



Geschmack

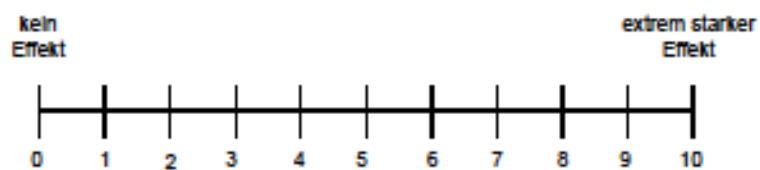


Geruch



6. Erwartung eines blutdrucksteigernden Effekts





Erwartung eines blutdrucksteigernden Effekts



7. 30 Minuten Ruhe (ohne Messungen)













Tag 1

8. Ruhemessung 2:

Minuten	Acq Skala	Blutdruck [mm Hg]	Puls [pro Min]	Stressrating* [0 bis 10]
0	0			 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 
3	180			
6	360			
9	540			
12	720			
15	900			
18	1080			
21	1260			 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 

*„Auf einer Skala von 0 bis 10, auf der ‚0‘ kein Stress und ‚10‘ extremer Stress bedeutet, wo liegen Sie jetzt?“

9. Stressmessung 2:

Minuten	Acq Skala	Blutdruck [mm Hg]	Puls [pro Min]	Stressrating* [0 bis 10]
Stresstest 1 (0-3 Min)				
3	180			 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 
6	360			 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 
9	540			 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 
Stresstest 2 (12-15 Min)				
15	900			 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 
18	1080			 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 
21	1260			 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 

10. Einschätzung des Kapselinhalts:

Einschätzung: Koffein ☐ Placebo ☐

Die folgenden Angaben sind wichtig für die Auswertung der Untersuchungsergebnisse.

Zutreffendes jeweils bitte unterstreichen.





1.	a)	Sind Sie z. Zt. erkältet oder fühlen Sie sich aus einem anderen Grunde nicht wohl?	ja – nein
	b)	Geben Sie Ihre Beschwerden genau an (Art, bisherige Dauer und Stärke)	
2.	a)	Vor wie vielen Stunden haben Sie zuletzt Kaffee, Schwarztee, Coca-Cola oder alkoholische Getränke zu sich genommen?	
	b)	Was genau? Und wie viel?	
3.		Wie viele Zigaretten, Zigarren oder Pfeifen haben Sie in den letzten 5 Stunden geraucht?	
4.	a)	Vor wie viel Stunden haben Sie zuletzt gegessen?	
		Was genau? Und wie viel?	
5.	a)	Wie haben Sie in der vergangenen Nacht geschlafen?	
		ausgezeichnet – sehr gut – gut – mittel – schlecht – sehr schlecht – miserabel	
	b)	Wie viele Stunden haben Sie geschlafen?	
		0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13	

Tag 2

Datum der 2. Untersuchung: _____













1. 10 Minuten ruhig im Sessel sitzen

2. Ruhemessung 1

Minuten	Acq Skala	Blutdruck [mm Hg]	Puls [pro Min]	Stressrating* [0 bis 10]
0	0			 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 
3	180			
6	360			
9	540			
12	720			
15	900			
18	1080			
21	1260			 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 

*„Auf einer Skala von 0 bis 10, auf der ‚0‘ kein Stress und ‚10‘ extremer Stress bedeutet, wo liegen Sie jetzt?“

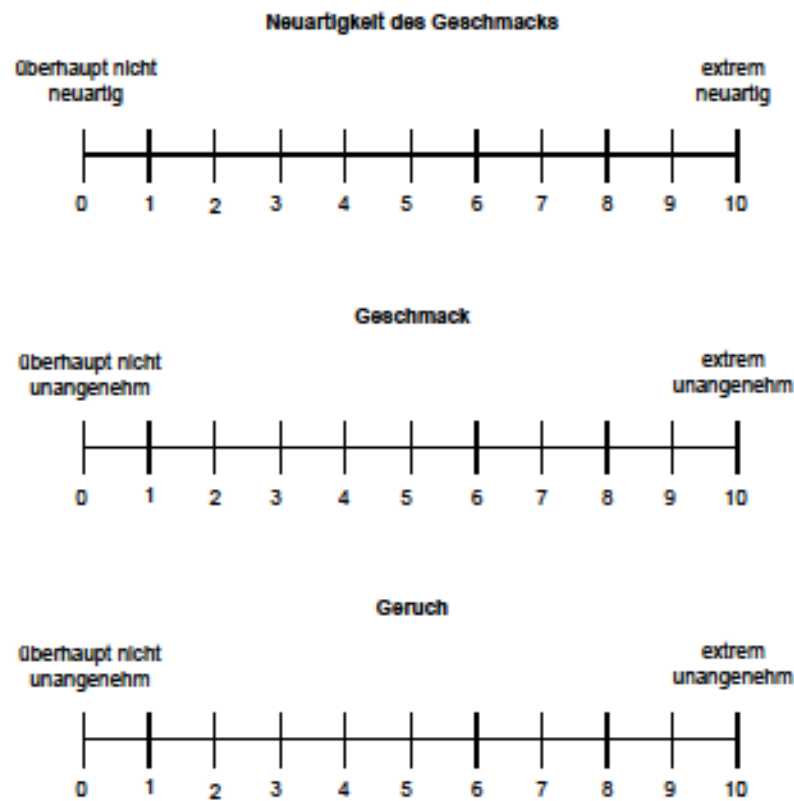
3. Stressmessung 1:

Minuten	Acq Skala	Blutdruck [mm Hg]	Puls [pro Min]	Stressrating* [0 bis 10]
Stresstest 1 (0-3 Min)				
3	180			 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 
6	360			 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 
9	540			 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 
Stresstest 2 (12-15 Min)				
15	900			 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 
18	1080			 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 
21	1260			 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 

Tag 2

4. Einnahme des Medikaments

5. Bewertung des Getränks







6. Erwartung eines blutdrucksteigernden Effekts



7. 30 Minuten Ruhe (ohne Messungen)













Tag 2

8. Ruhemessung 2:

Minuten	Acq Skala	Blutdruck [mm Hg]	Puls [pro Min]	Stressrating* [0 bis 10]
0	0			 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 
3	180			
6	360			
9	540			
12	720			
15	900			
18	1080			
21	1260			 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 

*„Auf einer Skala von 0 bis 10, auf der ‚0‘ kein Stress und ‚10‘ extremer Stress bedeutet, wo liegen Sie jetzt?“

9. Stressmessung 2:

Minuten	Acq Skala	Blutdruck [mm Hg]	Puls [pro Min]	Stressrating* [0 bis 10]
Stresstest 1 (0-3 Min)				
3	180			 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 
6	360			 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 
9	540			 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 
Stresstest 2 (12-15 Min)				
15	900			 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 
18	1080			 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 
21	1260			 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 

10. Einschätzung des Kapselinhalts:

Einschätzung: Koffein ☐ Placebo ☐

Die folgenden Angaben sind wichtig für die Auswertung der Untersuchungsergebnisse.

Zutreffendes jeweils bitte unterstreichen.





1.	a)	Sind Sie z. Zt. erkältet oder fühlen Sie sich aus einem anderen Grunde nicht wohl?	ja – nein
	b)	Geben Sie Ihre Beschwerden genau an (Art, bisherige Dauer und Stärke)	
2.	a)	Vor wie vielen Stunden haben Sie zuletzt Kaffee, Schwarztee, Coca-Cola oder alkoholische Getränke zu sich genommen?	
	b)	Was genau? Und wie viel?	
3.		Wie viele Zigaretten, Zigarren oder Pfeifen haben Sie in den letzten 5 Stunden geraucht?	
4.	a)	Vor wie viel Stunden haben Sie zuletzt gegessen?	
		Was genau? Und wie viel?	
5.	a)	Wie haben Sie in der vergangenen Nacht geschlafen?	
		ausgezeichnet – sehr gut – gut – mittel – schlecht – sehr schlecht – miserabel	
	b)	Wie viele Stunden haben Sie geschlafen?	
		0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13	

Tag 3

Datum der 3. Untersuchung: _____













1. 10 Minuten ruhig im Sessel sitzen

2. Ruhemessung 1

Minuten	Acq Skala	Blutdruck [mm Hg]	Puls [pro Min]	Stressrating* [0 bis 10]
0	0			 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 
3	180			
6	360			
9	540			
12	720			
15	900			
18	1080			
21	1260			 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 

*„Auf einer Skala von 0 bis 10, auf der ‚0‘ kein Stress und ‚10‘ extremer Stress bedeutet, wo liegen Sie jetzt?“

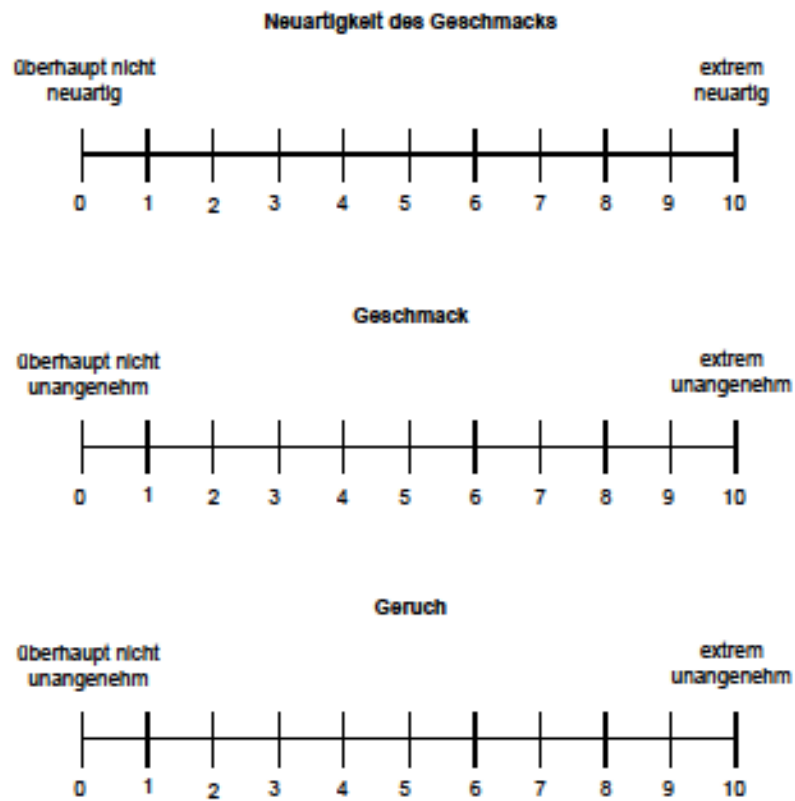
3. Stressmessung 1:

Minuten	Acq Skala	Blutdruck [mm Hg]	Puls [pro Min]	Stressrating* [0 bis 10]
Stresstest 1 (0-3 Min)				
3	180			 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 
6	360			 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 
9	540			 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 
Stresstest 2 (12-15 Min)				
15	900			 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 
18	1080			 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 
21	1260			 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 

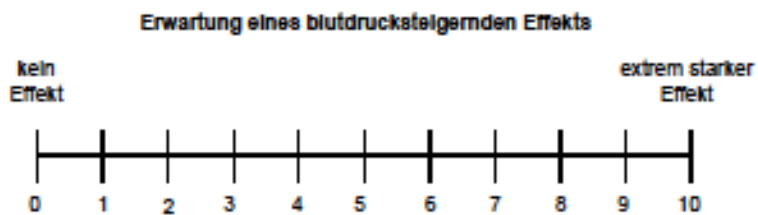
Tag 3

4. Einnahme des Medikaments

5. Bewertung des Getränks



6. Erwartung eines blutdrucksteigernden Effekts



7. 30 Minuten Ruhe (ohne Messungen)

Tag 3

8. Ruhemessung 2:

Minuten	Acq Skala	Blutdruck [mm Hg]	Puls [pro Min]	Stressrating* [0 bis 10]
0	0			😊 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 😞
3	180			
6	360			
9	540			
12	720			
15	900			
18	1080			
21	1260			😊 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 😞

*„Auf einer Skala von 0 bis 10, auf der ‚0‘ kein Stress und ‚10‘ extremer Stress bedeutet, wo liegen Sie jetzt?“

9. Stressmessung 2:

Minuten	Acq Skala	Blutdruck [mm Hg]	Puls [pro Min]	Stressrating* [0 bis 10]
Stresstest 1 (0-3 Min)				
3	180			😊 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 😞
6	360			😊 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 😞
9	540			😊 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 😞
Stresstest 2 (12-15 Min)				
15	900			😊 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 😞
18	1080			😊 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 😞
21	1260			😊 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 😞

10. Einschätzung des Kapselinhalts:

Einschätzung: Koffein ☐ Placebo ☐

Eidesstattliche Versicherung

Schmidbauer, Stephan Ludwig

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Effekte einer klassischen Konditionierung mit Koffein auf den Blutdruck und andere autonome Parameter“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Essenbach, den 29.01.2018

Ort, Datum

Unterschrift Doktorand